

Série 1. FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON N° 702

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES
SUR LE RÔLE DE
L'ATTÉNUATION DES MICROBES
DANS LA PATHOGÉNIE
DES
LÉSIONS INFECTIEUSES CHRONIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 2 juillet 1892

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis DOR

Interne des Hôpitaux

Chargé des fonctions de chef de laboratoire de clinique chirurgicale

Lauréat de la Faculté (1884)

Lauréat de la Société de Médecine de Toulouse (prix Gaussail 1890)

Membre adjoint de la Société des Sciences Médicales

Né à Vevey le 6 mai 1866.



LYON

IMPRIMERIE DE A. STORCK

78, Rue de l'Hôtel-de-Ville, 78

—
1892

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES
SUR LE RÔLE DE
L'ATTÉNUATION DES MICROBES
DANS LA PATHOGÉNIE
DES
LÉSIONS INFECTIEUSES CHRONIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 2 juillet 1892

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis DOR

Interne des Hôpitaux

Chargé des fonctions de chef de laboratoire de clinique chirurgicale

Lauréat de la Faculté (1884)

Lauréat de la Société de Médecine de Toulouse (prix Gaussail 1890)

Membre adjoint de la Société des Sciences Médicales

Né à Vevey le 6 mai 1866.



LYON

IMPRIMERIE DE A. STORCK

78, Rue de l'Hôtel-de-Ville, 78

1892

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET	DOYEN
GAYET.	ASSESEUR

Professeurs honoraires

MM DESGRANGES, PAULET, BOUCHACOURT, CHAUVEAU, GLÉNARD

Professeurs

Cliniques médicales	}	MM. LÉPINE.
		BONDET.
Cliniques chirurgicales	}	OLLIER.
		PONCET.
Clinique obstétricale et Accouchements		FOCHIER.
Clinique ophthalmologique		GAYET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAILLETON
Clinique des maladies mentales		PIERRET.
Physique médicale		MONOYER.
Chimie médicale et pharmaceutique		HUGOUNENQ.
Chimie organique et Toxicologie		CAZENEUVE.
Matière médicale et Botanique		FLORENCE.
Zoologie et Anatomie comparée		LORTET.
Anatomie		TESTUT.
Anatomie générale et Histologie		RENAUT.
Physiologie		MORAT
Pathologie interne		J. TEISSIER.
Pathologie externe		BERNE.
Pathologie et Thérapeutique générales		MAYET.
Anatomie pathologique		TRIPIER (Raymond)
Médecine opératoire		PONCET.
Médecine expérimentale et comparée		ARLOING.
Médecine légale		LACASSAGNE
Hygiène		ROLLET
Thérapeutique		SOULIER.
Pharmacie.		CROLAS.

Professeur adjoint

Clinique des Maladies des Femmes	MM. LAROYENNE
--	---------------

Chargés de cours complémentaires

Clinique des Maladies des Enfants	MM. PERRET,	agrégé.
Accouchements.	POULLET,	—
Botanique	BEAUVISAGE.	—

Agrégés

MM. AUGAGNEUR	MM. GANGOLPHE	MM. POLLOSSON	MM. VIALLETON
BARD	JABOULAY	POULLET	WEILL
BEAUVISAGE	LANNOIS	RODET	
CHANDELUX	LINOSSIER	ROQUE	
DIDELOT	PERRET	SABATIER	

M. ETIEVANT, Secrétaire,

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. ARLOING, Président; M. PONCET, Assesseur; MM. RODET, JABOULAY, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

Le Docteur Henri DOR

Professeur honoraire d'ophtalmologie à l'Université de Berne

A MES SŒURS

A MES BEAUX-FRÈRES

Le Docteur Henri STILLING

Professeur à l'Université de Lausanne

ET

Edouard CHAVANNES

Attaché à la légation de France à Pékin

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

Edouard DOR-Bey

A LA MÉMOIRE DE MON MAITRE
Léon TRIPIER

A M. le Docteur Edouard MEYER

A MES AMIS

PRÉFACE

A la suite des importantes et utiles découvertes de Pasteur, Chauveau, Arloing, Koch, Rosenbach, Frænkel etc., la science s'est enrichie durant ces vingt dernières années de notions absolument nouvelles relativement à l'étiologie de quelques maladies infectieuses. « La micro-
« bie, dit M. Arloing, (1) a surtout démontré que la cause
« des maladies virulentes n'est plus insaisissable. A la
« place d'un génie épidémique semant la mort selon son
« caprice, à la place d'un effluve impondérable, elle a
« mis le microbe, c'est-à-dire un être vivant que l'on peut
« tuer ou affaiblir à l'aide de tous les moyens qui entra-
« vent la vie du protoplasma ».

Mais les idées que nous avons aujourd'hui sur le parasitisme et la virulence ne répondent pas absolument à l'hypothèse conçue par les premiers expérimentateurs.

Lorsque des faits précis et indiscutables eurent établi que le bacillus anthracis, le bacterium Chauvœi, le bacille de la tuberculose, le staphylocoque pyogène étaient des agents spécifiques capables de provoquer l'apparition du sang de rate, du charbon symptomatique,

(1) Arloing, *Les virus*, p. 362.

de la tuberculose, du furoncle et de l'ostéomyélite, il vint à l'esprit des bactériologistes que chaque maladie devait être engendrée par un microbe particulier.

Nous avons eu la bonne fortune depuis l'année 1885 d'être initié aux secrets de la microbiologie par deux des créateurs même de cette jeune science, et nous pouvons encore nous souvenir des idées qui avaient cours à ce moment.

La spécificité de chaque microbe était presque un dogme. Il paraissait étrange que le même staphylocoque doré put engendrer à la fois le furoncle et l'ostéomyélite, deux affections si différentes, et l'expression de Pasteur « l'ostéomyélite est un furoncle des os » était dans toutes les bouches ; mais il fallut bientôt admettre que c'était encore ce même microbe qui provoquait certains phlegmons, peut-être même, disait-on, la pyohémie. Il en coûtait un peu à ceux qui avaient une si parfaite connaissance du bacillus anthracis, ce parasite si éminemment spécifique de reconnaître qu'une maladie différenciée nettement en clinique comme l'infection purulente avait la même origine que l'ostéomyélite et le furoncle. Aussi la plupart d'entre eux ne se rendirent pas sans protestation. Il ne suffit pas, disait-on, de trouver un microbe dans une lésion pour attribuer la lésion au microbe ; reproduisez la maladie expérimentalement et alors nous vous croirons ; vous trouvez des staphylocoques dans le pus des phlegmons, des pyohémies, des abcès de toute sorte, qui vous dit que vous n'êtes pas en présence d'une impureté ? Peut-être les associations microbiennes sont-elles fréquentes et comme le staphylocoque pousse facilement dans les

bouillons, c'est lui qui se développe au détriment d'un véritable parasite que vous ne connaissez pas.

La présence du streptocoque pyogène dans certains abcès que l'on considérait comme staphylococciens vint encore compliquer singulièrement la question ; on avait signalé dans l'érysipèle un streptocoque fort semblable à celui du pus. Il semblait que toute la bactériologie allait devenir un chaos inextricable. Il importait à tout prix de trouver entre les microbes d'origine différente des caractères différentiels. On découvrit heureusement que le streptocoque pyogène possédait quelques propriétés autres que celles du streptocoque de l'érysipèle. Dans les cultures de ce dernier, le bord de la croissance des colonies était un peu plus épais et plus irrégulier, l'aspect du sillon était plus opaque et plus blanc (Rosenbach). Fehleisen avait même trouvé que le streptocoque erysipelatis formait sur la gélatine des figures comparables à des feuilles de fougère, tandis que le streptococcus pyogène affectait la forme de feuilles d'acacia ! Ainsi tout était sauvé ; il devenait vraisemblable que plusieurs microbes avaient entre eux des analogies frappantes, mais qu'en cherchant bien on devait néanmoins trouver quelques propriétés spéciales à chaque espèce.

Au bout de deux ou trois ans, de nouvelles découvertes vinrent encore troubler les bactériologistes. La notion du polymorphisme de certains microbes s'était introduite peu à peu dans la science et avait bouleversé toutes les classifications.

On s'attendait à voir certains staphylocoques se convertir en bacilles et réciproquement.

On alla même jusqu'à trembler pour l'existence du

bacillus anthracis que certains auteurs disaient avoir transformé en bacilles saprophytes bien connus pour leur innocuité.

Et tout cela n'était rien encore. Il fallut apprendre que le pneumocoque, et le bacille d'Eberth à peine connus comme des agents spécifiques, l'un de la pneumonie, l'autre de la dothiéntenterie se permettaient quelquefois d'être vulgairement pyogènes; il fallut entendre que le staphylocoque doré provoquait des lésions nullement suppurées telles que l'endocardite, et enfin, comme si de malins esprits s'obstinaient à paralyser tous les efforts en décourageant tous les chercheurs, un dernier supplice fut encore imposé aux adeptes de la spécificité microbienne le jour où il fut démontré que les bacilles les plus inoffensifs pouvaient devenir subitement les plus dangereux et que nous portions tous dans le colon un organisme susceptible parfois d'une virulence considérable.

Les vieux cliniciens eurent des réflexions ironiques. Les bactériologistes durent avouer qu'ils avaient conclu trop tôt de quelques faits particuliers à des idées générales, qu'ils avaient accepté des conceptions trop schématiques; ils renoncèrent aux doctrines et envisagèrent à nouveau les observations. C'est ainsi qu'ils sont arrivés à modifier complètement les idées un peu préconçues qui les avaient guidés et à admettre des notions nouvelles beaucoup plus satisfaisantes pour l'esprit et beaucoup plus suggestives que les dogmes dont ils se contentaient jadis.

Une ère nouvelle a été inaugurée. Bien loin de nous la pensée que maintenant tout a été découvert et qu'il n'y a plus de secrets pour les bactériologistes.

Dans quelques années, sans doute, certaines de nos idées actuelles nous feront sourire de ce sourire, qui n'a rien d'ironique, avec lequel nous écoutons les conversations des enfants. Mais, néanmoins, tout ne s'évanouira pas ; il restera plus qu'un beau rêve. Les faits bien observés demeureront toujours, l'interprétation seule pourra varier. Le temps n'est pas éloigné où nous pourrions songer à formuler des lois basées sur l'expérimentation. A quel moment convient-il de faire une première tentative de ce genre ? Si l'on attend de pouvoir démontrer les lois bactériologiques avec autant d'évidence que les lois physiques ou chimiques, il faudra peut-être longtemps encore ; mais on n'arrive pas à de semblables résultats sans quelques tâtonnements préalables. S'il en est ainsi, pourquoi ne pas essayer dès maintenant de grouper entre eux des faits analogues, sans autre prétention que de frapper l'imagination et d'indiquer une voie ouverte aux explorateurs ?

A tort ou à raison, nous voudrions, dans le présent travail, tenter un essai de synthèse qui aura peut-être son utilité. Nous nous proposons de rapprocher les uns des autres quelques faits qui n'ont aucune relation étiologique ou anatomo-pathologique, mais qui ont entre eux un lien très étroit au point de vue de leur pathogénie. Il suffit que la genèse des maladies dont nous aurons à parler comporte une interprétation commune pour que nous puissions en déduire une conclusion intéressante. ■

Ce qui a déconcerté les bactériologistes pendant dix ans a été la variabilité extrême de la virulence des microbes. Si le staphylocoque engendre aussi bien l'endocardite que l'ostéomyélite, le furoncle, la pyohémie, etc.,

si le pneumocoque fait à la fois des pneumonies, des méningites, des otites, des pleurésies purulentes ; si le bacille d'Eberth provoque ici une dothiéntérie, là un abcès, c'est que tous ces microbes ont des états de virulence absolument différents.

Pour beaucoup de microbes il existe un stade de leur virulence où ils deviennent pyogènes, or, ce stade a déjà fait l'objet de quelques études et nous ne nous en occupons que d'une façon incidente.

Mais il y a un autre degré de virulence qui n'a pas été aussi bien défini, jusqu'à présent, que le stade pyogène et qui mérite cependant d'attirer notre attention, c'est le stade où le microbe ci-devant septogène produit des lésions chroniques non suppurées.

C'est sur ces faits que nous voudrions insister dans ce travail; nous nous proposons de montrer quelques exemples des lésions chroniques expérimentales produites par des microbes capables, dans d'autres circonstances, d'engendrer la septicémie ou la pyohémie, et nous chercherons à démontrer que le facteur qui intervient pour modifier ainsi l'action pathogène des microbes est l'atténuation. Nous ne prétendons pas établir que toutes les lésions chroniques relèvent de microbes atténués, nous voulons simplement avancer que pour quelques microorganismes il existe un état de virulence tel, que lorsqu'ils sont dans cet état ils ne peuvent engendrer que des lésions chroniques. Nous ne nous élevons nullement contre les faits indubitables où le facteur *quantité* joue un rôle et où, par l'injection de doses massives de culture, on arrive à forcer la résistance de l'organisme; nous tenons à ce qu'il n'y ait pas confusion possible sur ce point délicat et nous

précisons encore notre pensée. Lorsqu'une maladie donnée peut se manifester sous une forme aiguë et sous une forme chronique, nous voulons démontrer qu'il est possible de reproduire expérimentalement ces deux formes avec la même culture, et que, pour arriver à ce résultat, il faut et il suffit d'exalter la virulence de la culture dans un cas et de l'atténuer dans l'autre cas. On aurait beau injecter une quantité plus considérable de virus atténué, on n'obtiendrait pas, dans la majorité des cas, la production d'une maladie chronique avec le premier virus et d'une maladie aiguë avec le second.

Lorsqu'avec une culture donnée, on a produit une maladie très aiguë, si l'on désire provoquer l'apparition de lésions plus chroniques, le meilleur moyen, à notre avis, est d'atténuer la culture. — Le lecteur pourra nous trouver téméraire d'avoir mis en avant *notre* idée, *notre* opinion, nous allons le rassurer sur ce point.

Nous ne prétendons pas être le premier à avoir inauguré la manière d'envisager les grands problèmes de la bactériologie que nous développerons dans le cours de ce travail; nous ne pensons pas que les idées que nous exposerons aient germé spontanément dans notre cerveau; nous sommes bien convaincu, au contraire, que nos pensées ne sont qu'un reflet des lumières que nous avons puisées au contact de nos maîtres. Cette thèse n'est que la réponse motrice d'un reflexe psychique. Nous ne saurions oublier que le point de départ, l'excitation si l'on veut, a été soit une idée, soit une réflexion, soit un jugement émanant de l'un de nos maîtres.

Nous ne voulons pas commencer l'exposé de notre tra-

vail sans adresser nos respectueux remerciements à ceux qui ont présidé à notre éducation scientifique.

Nous nous souvenons de l'accueil ouvert et cordial que nous avons reçu pendant deux ans dans le laboratoire de M. le professeur Chauveau, et depuis que notre illustre maître a quitté la Faculté de Lyon, nous avons encore trouvé en lui dans maintes occasions un conseiller bienveillant et même amical, s'il nous permet d'employer ce terme.

Un maître de la chirurgie dont la mort prématurée a été un deuil pour beaucoup de ses élèves nous a attaché pendant cinq ans à son laboratoire. La mémoire de Léon Tripier servira de guide et de soutien dans la vie à tous ceux qui ont eu le privilège de le fréquenter. Son ardeur pour les études positives, son enthousiasme pour les recherches utiles à l'art de soulager, son infatigable dévouement pour ses malades, son inépuisable bienveillance à l'égard de ceux qui suivaient son enseignement, nous ont appris ce que peut être un homme à la fois savant et bon. Aucun de ses conseils ne sera perdu pour nous. Nous conservons comme un héritage précieux toutes les idées qu'il nous a communiquées; et nous disons avec Auguste Comte : « Les morts gouvernent les vivants ».

Nous avons eu également en la personne de M. le professeur Arloing un maître incomparable. Nous saisissons avec empressement l'occasion fort agréable de lui exprimer tout l'attachement qu'il nous a inspiré. Nous le remercions aussi d'avoir bien voulu nous guider dans l'élaboration de ce travail, et d'avoir accepté la présidence de notre thèse.

M. le professeur Lépine et M. le professeur Raymond

Tripier ont acquis dans une circonstance inoubliable des droits à une reconnaissance toute spéciale de notre part.

Nous nous souvenons que M. le professeur Lortet a été notre premier maître à la Faculté de médecine de Lyon.

Que M. le professeur Poncet veuille bien accepter aussi l'assurance de notre profonde gratitude et l'hommage de nos sentiments dévoués.

Nous avons trouvé soit pendant notre externat, soit pendant notre internat auprès de MM. les professeurs Fochier, Renaut, de M. l'agrégé Pollosson, de M. le docteur Gærel, de MM. les professeurs Ollier et Gayet, de M. le professeur adjoint Laroyenne, des maîtres qui laisseront une trace ineffaçable dans notre souvenir ; nous les prions d'agréer l'expression de notre plus sincère reconnaissance.

Pendant notre internat nous avons contracté des relations intimes avec quelques-uns de nos collègues ; nous les assurons qu'ils peuvent compter sur notre amitié.

Lyon, le 20 Juin 1892.

L. D.

PREMIERE PARTIE

Considérations générales sur la virulence et ses degrés

CHAPITRE PREMIER

DES STADES DE LA VIRULENCE

La pathologie générale a montré depuis longtemps que certaines maladies peuvent évoluer avec des tableaux cliniques différents.

En effet, lorsqu'à la suite d'un accouchement survient une septicémie, une péritonite, un pyosalpinx, une phlébite, nous savons que malgré la différence des symptômes, la pathogénie demeure la même : nous sommes en présence d'une des formes de la septicémie puerpérale.

De même la granulie, la phtisie pulmonaire, la méningite tuberculeuse, la tumeur blanche, les adénites cervicales, la pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse relèvent d'une même cause première, du même agent pathogène.

Ces faits différents s'interprètent à la fois par la varia-

bilité de la résistance des organismes et par les fluctuations de la virulence du microbe (1).

Il est impossible d'expliquer tous les cas cliniques avec le secours d'un seul de ces deux facteurs.

La notion des variations du terrain ne suffit pas à elle seule à faire comprendre toutes les modalités des divers processus morbides. Sans doute les alcooliques, les diabétiques, les arthritiques contractent certaines affections qui les épargneraient s'ils n'avaient aucune tare organique, et les maladies infectieuses évoluent fréquemment chez les diathésiques avec une allure plus grave que chez les gens valides, mais voit-on toujours les personnes débilitées prendre des septicémies et des granulies et celles au contraire qui ont une belle santé localiser le microbe et contracter des phlébites et des tumeurs blanches? Nullement. Le streptocoque ou le bacille de la tuberculose peuvent terrasser en quelques jours les organisations les plus robustes et d'autre part la phlébite et la tumeur blanche peuvent survenir chez des malades affaiblis, n'ayant plus qu'une résistance minime. Convenons que la granulie peut frapper tout le monde, que la fièvre puerpérale ne choisit pas ses victimes seulement parmi les faibles; de même la diphtérie toxique, pour multiplier les exemples, n'est pas l'apanage des débilités.

Donc la résistance du terrain n'est pas tout, puisqu'il y a des faits qu'elle n'expliquerait pas.

D'ailleurs il nous suffit de rappeler que certaines épidémies de scarlatine, de diphtérie, de variole, ont des

(1) Dans quelques cas il faut tenir compte aussi du nombre des microorganismes mais nous nous expliquerons sur ces faits dans la discussion des cas particuliers que nous aurons à étudier.

allures plus malignes que d'autres, pour montrer qu'en dehors de l'individu il y a un élément variable qu'il ne faut pas méconnaître.

Mais nous ne voulons pas pour cela nous jeter dans l'idée inverse et mettre sur le compte d'une atténuation de virulence toutes les manifestations de plus en plus bénignes d'une maladie. Ce n'est ici ni le premier, ni le second facteur qu'il faut incriminer d'une façon exclusive. c'est leur rapport.

Ainsi on peut augmenter ou diminuer simultanément les deux facteurs, on se trouvera en présence d'affections identiques.

Nous voudrions trouver un terme qui nous permit de désigner d'un seul mot le rapport entre l'atténuation absolue d'un microbe et la résistance de l'organisme ; mais il est difficile d'en créer un et nous appellerons ce rapport *l'atténuation proportionnelle*.

Nous aurons à nous servir des expressions d'atténuation absolue et d'atténuation proportionnelle, lorsque nous envisagerons des faits précis en particulier, mais dans cette discussion générale nous supposerons l'un des termes du rapport, la résistance de l'organisme, par exemple, égale à 1. Dans ce cas l'atténuation proportionnelle se confondra avec l'atténuation absolue parce qu'un rapport dans lequel le dénominateur est égal à 1, s'exprime par un seul des termes.

Dans notre premier chapitre nous dirons « atténuation » tout court et cela voudra dire : rapport de l'atténuation absolue à 1. Ces préliminaires posés, voyons comment les manifestations diverses d'une même maladie peuvent être interprétées par l'atténuation.

Les bactériologistes se sont occupés jusqu'à présent d'une façon presque exclusive des stades extrêmes de la virulence des microbes ; ils connaissent d'une part l'état le plus pathogène d'un microorganisme donné et d'autre part son état le moins pathogène, celui que l'on appelle atténué et dans lequel le microbe se comporte comme un vaccin.

On commence à s'apercevoir qu'en dehors de ces deux stades il y en a toute une série d'intermédiaires dans lesquelles les propriétés virulentes sont profondément modifiées, et qu'avant d'arriver à l'état de virus-vaccins, les microbes qui s'atténuent passent par toute une gamme descendante où ils présentent à chaque degré des qualités nouvelles.

S'il nous est permis de faire une comparaison qui exprime bien notre pensée, nous dirons que les bactériologistes ont trop souvent étudié la virulence comme un physicien qui connaîtrait dans le spectre les rayons rouges et les rayons ultraviolets et qui oublierait qu'entre la longueur d'onde 6878 qui correspond aux vibrations rouges et la longueur d'onde 3824 qui correspond aux vibrations ultraviolettes il y a toute une série d'autres longueurs d'onde qui produisent la lumière jaune, verte, bleue, etc.

Il nous paraît possible d'expliquer par l'atténuation non pas seulement la transformation d'un virus actif en vaccin mais encore celle d'un microbe septogène en un microbe pyogène, et celle d'un microbe pyogène en un microbe générateur de lésions chroniques non suppurées.

Nous allons essayer de démontrer dans ce chapitre, qu'il n'y a pas une différence de nature entre les fonctions

pathogènes diverses des microbes, mais que tout se borne à des différences de degré. La pyogénèse ne nous paraît pas être une fonction parallèle à la septogénèse, nous croyons que par l'atténuation on peut transformer le microbe septogène en microbe pyogène ou inversement, en augmentant la virulence, le pyogène en septogène.

Dans notre esprit il existe dans la pathogénèse un certain nombre de stades successifs échelonnés suivant un ordre hiérarchique.

Il est bien évident que nous mettons en première ligne le stade septogène; c'est lorsque les microbes ont une virulence au stade septogène qu'ils engendrent les septicémies rapidement mortelles telles que le charbon, la granulie, les septicémies staphylococcienne, streptococcienne et pneumococcienne, la diphtérie toxique etc., etc.

Au-dessous du stade septogène nous mettons le stade pyogène; lorsque le pneumocoque, le staphylocoque, le streptocoque, le bacille de la tuberculose deviennent pyogènes, c'est, à notre avis, qu'ils ont déjà une virulence un peu atténuée.

Dans l'avenir, on multipliera probablement les autres stades de virulence, lorsqu'on aura su découvrir leurs rapports réciproques; pour le moment nous réunissons dans un même groupe toutes les observations de lésions chroniques non suppurées produites par des microbes ci-devant septogènes ou pyogènes et modifiées par l'atténuation, et pour ne pas créer un mot barbare nous désignerons sous le nom de troisième stade de virulence, ce stade éminemment intéressant et encore si peu connu dans lequel le bacille de la tuberculose engendre des tumeurs blanches, le streptocoque puerpéral des myélites et des

ostéoarthropathies, la bactériémie charbonneuse un charbon chronique, etc.

Enfin lorsque l'atténuation a été poussée un peu plus loin, le microbe virulent devient un vaccin; ce sont ces virus seuls que l'on appelle dans la nomenclature actuelle des virus atténués; certes ils le sont bien, mais comme ils ne sont pas seuls à mériter cette appellation, nous les débaptisons et nous les considérons comme des virus au *stade phylacogène* pour employer une expression de notre éminent maître, M. Chauveau.

Nous avons jusqu'à présent procédé par affirmations, et le lecteur pourra nous objecter que tout ce que nous avançons est pure hypothèse. Il nous faut donc justifier par quelques faits ces vues de l'esprit et nous devons montrer maintenant pourquoi nous considérons chacun des stades précités de la virulence comme une atténuation du stade précédent et, en premier lieu, pourquoi le stade pyogène nous paraît un degré d'atténuation du stade septogène.

Cette notion a été acquise à la science le jour où M. Arloing a communiqué à l'Académie des sciences ses mémorables recherches sur le streptocoque puerpéral (1), c'est-à-dire en 1884. M. Arloing a démontré en effet qu'il était possible d'obtenir tous les degrés de la virulence depuis la septicémie suraigue jusqu'à la production d'abcès disséminés et à évolution lente et enfin jusqu'à la vaccination, à condition d'employer des cultures de plus en plus atténuées.

Mais il fallait faire davantage encore et prouver que ces faits ne se rapportaient pas exclusivement au strepto-

(1) Arloing, *C. R. Ac. des Sc.* 1884.

coque puerpéral, mais pouvaient s'étendre encore à un grand nombre d'autres espèces.

C'est encore M. Arloing qui annonça au Congrès de la tuberculose en 1888 que les virus tuberculeux chauffés étaient plus pyogènes que les virus non chauffés.

Depuis ce moment les observations se sont multipliées et en 1890 nous avons été témoin d'un fait analogue.

Nous faisons des expériences avec le bacille septique de la vessie décrit par Clado et Albarran et que certains auteurs considèrent aujourd'hui comme identique au *bacillus coli communis*; or, nos cultures étaient très virulentes et l'injection intraveineuse amenait la mort de l'animal dans l'espace de 36 à 48 heures sans déterminer aucune lésion suppurée. Nous inspirant des idées que nous avons recueillies dans les cours de M. Arloing, nous avons atténué nos cultures par la chaleur et dès lors elles devinrent pyogènes et nous avons pu donner à plusieurs lapins des abcès des reins.

Plusieurs fois depuis nous avons eu recours au même procédé et nous avons vu que lorsqu'une culture du *bacillus pyogenes foetidus* est assez virulente pour déterminer une septicémie suraiguë, il suffit de l'exposer à une température voisine de 60° pendant une dizaine de minutes pour la transformer en culture pyogène.

D'ailleurs tous les bactériologistes ont observé aussi que vers le cinquième jour le staphylocoque est plus pyogène que le deuxième jour, ce que nous expliquons aussi par l'atténuation (1).

(1) Dans un ordre de faits absolument différents, mais guidé par la même idée nous avons vu aussi que lorsque le bacille de Nicolaïer est trop virulent pour donner le tétanos, il

C'est également à l'atténuation que nous avons eu recours pour produire expérimentalement avec notre collaborateur et ami le D^r Courmont des tumeurs blanches chez les lapins, mais nous réservons ces faits pour l'étude de lésions plus atténuées encore que la suppuration.

En employant des virus de tuberculose aviaire moins atténués, nous avons souvent produit des abcès chez des cobayes.

D'ailleurs cette idée que la pyogénèse relève d'un état atténué des bacilles ci-devant septogènes ne nous appartient pas. M. G. Roux (de Lyon) qui le premier, en 1888, a découvert la propriété pyogène du bacille d'Eberth (1) a pensé sans vouloir toutefois l'écrire que cette propriété provenait d'un état atténué. Il nous a communiqué sa manière de voir dans des communications orales et c'est à la fois de M. Arloing et de lui que nous avons acquis cette notion. Ce n'est qu'en 1891 que M. Gabriel Roux (2) a publié sa conception de la pyogénèse dans les termes suivants :

« On sait en microbie expérimentale que la propriété
« pyogène est assez souvent, pour une bactérie donnée,
« un indice d'atténuation, l'apanage d'une virulence
« amoindrie, et que la suppuration peut aussi pour l'orga-

suffit de l'atténuer un peu en l'exposant à une température de 62° pendant 10 minutes pour le rendre tétanigène. Nous citons ce fait en passant uniquement parce que par analogie il a servi à nous convaincre qu'un premier degré d'atténuation des microbes très virulents les transforme en agents doués de propriétés pathogènes différentes que nous considérons comme un peu moins actives.

(1) Voir Roux, *Lyon méd.*, 10 et 24 juin 1888.

(2) Roux, *Prov. méd.*, 28 février 1891.

« nisme animal, être le signe d'un état réfractaire relatif;
« les preuves de l'exactitude de cette assertion abondent
« aujourd'hui, et je ne saurais, dans cet article, les
« énumérer ».

« Or, pourquoi ne pas admettre que chez un typhique
« que la maladie même vient de rendre plus ou moins
« réfractaire au bacille d'Eberth, celui-ci, pénétrant à
« nouveau dans son organisme par la plaie d'une escarre
« sacrée, par exemple, puisse venir coloniser ça et là, et
« particulièrement dans les viscères, en provoquant comme
« réaction autour de lui ce que provoque tel autre microbe
« actif chez un individu vacciné : la suppuration.

.

« Or, si la théorie que j'ai émise est vraie, la propriété
« pyogène acquise dans les tissus par le bacille d'Eberth,
« n'est qu'une sorte d'atténuation qu'il n'est dès lors pas
« étonnant de voir persister pendant un certain nombre
« de générations » . .

Dernièrement MM. Lesage et Macaigne ont fait une communication fort intéressante à la Société de Biologie, dans laquelle nous trouvons ce qui suit :

« Comme pour d'autres microorganismes virulents
« connus, le fait d'être pyogène nous paraît tenir à un
« degré de virulence moindre permettant la résistance
« de l'individu qui arrive à localiser l'agent infectieux.
« Ainsi une très faible dose de *bacterium coli* provoque la
« formation d'un abcès; d'un autre côté nous avons vu
« un *bacterium coli* très virulent, agent habituel de la
« septicémie, s'atténuer dans le cours des expériences et
« ne plus donner lieu qu'à des abcès; dès lors *il devient*
« *pyogène en s'atténuant* ».

Il y a encore une autre manière, indirecte celle-là, de démontrer que la pyogenèse résulte d'un premier degré d'atténuation.

Au lieu d'amoindrir la virulence d'une culture septogène prenons cette culture et inoculons-la à un organisme rendu plus résistant que d'habitude, par exemple par une vaccination antérieure; nous observerons encore de la suppuration.

Ainsi M. Arloing a signalé dans son traité du charbon symptomatique que sur des moutons ou bouvillons vaccinés contre le charbon symptomatique, l'inoculation du virus actif produit de la phlogose terminée par un abcès.

Les vieux rats blancs inoculés avec la septicémie gangréneuse ne succombent jamais, ils sont réfractaires au vibron septique, mais ils prennent des abcès.

On voit donc qu'il n'est pas toujours nécessaire d'atténuer directement un bacille pour le rendre pyogène, c'est quelquefois l'organisme qui est devenu plus réfractaire, mais le rapport n'est pas changé et cela revient au même.

Dans ces cas il y a atténuation proportionnelle et non atténuation absolue.

Nous croyons être en droit de conclure que *les microbes soi-disant pyogènes sont simplement des agents ci-devant septogènes qui se présentent à l'observateur avec une fonction plus particulièrement spécialisée* (1).

(1) Nous désirons faire remarquer que notre interprétation de la pyogenèse pourrait être appelée à modifier certaines conceptions théoriques que nous croyons erronées et dont on commence à s'occuper dans le monde médical.

Notre maître M. le professeur Fochier a publié l'année

Nous avons démontré que, soit par l'atténuation directe soit par le développement sur des organismes réfractaires, on peut transformer des microbes septogènes en microbes pyogènes. Nous étions donc en droit de dire en commençant ce chapitre que l'on peut comparer l'échelle de virulence des microbes à la gamme des couleurs. Il y a autant de différence entre le rouge et le vert qu'entre la septicémie et la suppuration ; mais cette différence est au fond peu de chose, il suffit de diminuer un peu la longueur d'onde des vibrations rouges pour les transformer en vibrations vertes, de même qu'il suffit d'atténuer un peu la virulence d'un microbe septogène pour le rendre pyogène.

dernière un mémoire fort intéressant sur la thérapeutique des infections pyogènes généralisées. Cet auteur a remarqué que les fièvres puerpérales peuvent être jugées par l'apparition de la suppuration et parlant de ce fait d'observation il conseille de créer artificiellement des *abcès de fixation*, afin d'attirer les microbes dans des collections purulentes ; il pratique pour réaliser ces abcès des injections sous-cutanées de térébenthine et l'expérience clinique a paru lui donner raison. M. Lépine et M. Dieulafoy ont guéri par cette méthode des pneumonies graves.

Voici quelle interprétation nous proposons de donner à ces faits. Tant que le microbe reste très virulent il provoque une septicémie sans abcès, à partir du moment où il commence à s'atténuer on observe d'une part l'apparition de la suppuration et d'autre part la possibilité de la guérison des malades, il faut donc chercher non pas à faire du pus mais à rendre le microbe pyogène, ce qui revient à l'atténuer. Or, la térébenthine est un antiseptique puissant très diffusible. Quelques minutes après l'injection de 2 cc. de ce liquide, l'haleine de la malade prend une forte odeur térébenthinée. Elle atténue donc probablement le microbe, et son seul défaut est de provoquer en même temps un abcès lequel est

Nous aurions à passer en revue maintenant les stades ultérieurs de la virulence, ceux dans lesquels les microbes engendrent des lésions chroniques. Cette notion repose, à l'heure actuelle, sur quelques observations seulement, nous ne pouvons donc pas nous livrer à de longues considérations sur le troisième stade de virulence ; toute la seconde partie de notre travail est consacrée à établir l'existence de ce stade.

Il reste enfin le stade phylacogène. Il est démontré, depuis de nombreuses années, que les virus arrivent à ce stade par l'atténuation ; nous n'avons aucun fait nouveau

tellement septique que les streptocoques refusent de venir l'habiter. Nous croyons donc que l'injection de térébenthine est probablement un moyen excellent de guérir certaines maladies infectieuses, mais que la méthode serait au moins aussi bonne si la térébenthine ne faisait pas d'abcès. Il suffirait d'ailleurs pour trancher cette question d'injecter non plus une substance antiseptique mais bien un liquide simplement pyogène, tel qu'un bouillon de culture de staphylocoque filtré, on aurait créé ainsi un abcès non antiseptique, nous pensons bien que les microbes consentiraient dans ce cas à venir y pulluler, mais il est fort probable qu'ils ne cesseraient pas pour cela de se multiplier parallèlement dans le sang circulant.

On nous répondra que nous méconnaissions toutes les découvertes récentes sur le chimiotactisme positif et négatif ; nous ne songeons pas à nous élever contre ces faits, mais s'il est démontré depuis longtemps en clinique par l'usage des cataplasmes et depuis quelques mois en bactériologie par les expériences de M. Massart et Bordet que les microbes peuvent dans certains cas être attirés dans des collections où ils deviennent moins dangereux que lorsqu'ils étaient dispersés, il ne faut pas cependant espérer qu'un microbe vivant dans le sang sera sensible à une aussi faible attraction périphérique.

à ajouter à ceux que tout le monde connaît ; nous ne parlerons donc pas des vaccinations.

Avant d'aborder l'étude que nous nous sommes proposée, à savoir celle des observations qui établissent l'existence d'un stade de virulence pathogène chronique des microbes septogènes ou pyogènes, nous voulons encore faire une dernière remarque : S'il est vrai que la virulence est excessivement variable, il ne faut pas cependant la considérer comme absolument fluctuante au gré de mille causes banales ; il existe des circonstances dans lesquelles un microbe devient pyogène, de septogène qu'il était, mais cette transformation n'est pas livrée au hasard. De nombreuses expériences établissent, au contraire, que les stades de virulence ont une certaine stabilité dans les cultures successives d'un même organisme.

Dans son travail sur le rouget, Cornevin dit *textuellement* : « Le virus emprunté à un animal qui a succombé à la forme chronique se cultive comme celui qui provient de la forme aiguë et il conserve la propriété de transmettre quand on l'inocule à un animal de même espèce que celui d'où il provient, le rouget chronique » (p. 41).

M. Chauveau a créé une race de bacilles charbonneux atténués. M. Phisalix a communiqué à l'Académie des sciences des faits analogues.

Nous avons observé aussi un fait curieux.

Des cultures faites avec le sang d'une malade morte de septicémie puerpérale sans suppuration ont conservé longtemps la faculté de déterminer des septicémies expérimentales. D'autres cultures provenant d'une péritonite purulente et identiques, en apparence, aux premières,

ont conservé dans plusieurs générations une fonction plus particulièrement pyogène ; enfin, nous avons trouvé dans une salpingite puerpérale subaiguë un streptocoque qui n'a acquis une virulence suffisante pour tuer des lapins que dans un seul cas sur cinq expériences.

Nous croyons donc, surtout à cause de l'autorité de notre maître, M. Chauveau, qu'il existe de véritables races microbiennes.

Dans certains cas, celles-ci se transforment les unes dans les autres avec une facilité surprenante, mais dans d'autres cas elles peuvent conserver une certaine stabilité.

C'est en présence de faits semblables que l'on a pu considérer deux microorganismes voisins, tantôt comme des races appartenant à une même espèce, tantôt comme deux espèces bien différenciées. Ce n'est pas ici le lieu de disserter sur l'identité ou la non identité des streptocoques de l'érysipèle et de la suppuration ou du bacille tuberculeux humain et aviaire ; attendons que l'expérimentation ait dit son dernier mot sur ces questions litigieuses et bornons-nous à discuter sur des faits certains.

Tout ce que nous voulions établir dans ce premier chapitre, c'est qu'il existe dans plusieurs espèces de microbes des races plus ou moins stables dont la virulence profondément modifiée se manifeste par la production de lésions pathologiques très variées dont les types principaux sont la septicémie, la suppuration, les inflammations chroniques et les vaccinations.

CHAPITRE II

SUBDIVISION DES LÉSIONS CHRONIQUES ENGENDRÉES PAR LES VIRUS

Nous avons expliqué dans le chapitre précédent ce que nous entendions par « stades de virulence », et le lecteur a compris que nous voulions nous occuper surtout de ce que nous avons appelé le troisième stade, parce que celui-ci est moins connu que les autres et que nous espérons, par un faisceau d'observations précises établir nettement son existence. Le troisième stade de virulence, nous l'avons déjà dit, est celui dans lequel se trouve un microbe qui produit dans l'organisme des lésions infectieuses chroniques.

Il est nécessaire que nous indiquions maintenant les limites précises dans lesquelles nous entendons nous cantonner en abordant l'étude de ces lésions chroniques.

Nous n'avons pas la prétention de faire une revue de toutes les maladies à évolution lente que l'on produit dans les laboratoires au moyen de différentes cultures ; nous ne nous occuperons que d'un groupe bien limité de ces affections.

Il nous semble que l'on peut classer dans trois catégories les lésions chroniques expérimentales.

Dans une *première catégorie* nous mettons toutes les observations où la lésion chronique est le résultat d'une inoculation locale. Pasteur a décrit sous le nom de *sequestre* une tuméfaction inflammatoire du tissu conjonctif et du muscle pectoral survenant chez les poules inoculées avec le liquide vaccinal du choléra des poules. (Voir Cornil, *Arch. de physiol.*, t. X, 1882, p. 615.) M. Daremberg (1) a produit un abcès froid en inoculant des bâcilles tuberculeux sous la dure-mère d'un chien. M. Pawlowsky a fait dans les *Archives de méd. exp.* une étude fort intéressante de la tuberculose des articulations.

Nous tenons d'une communication orale de M. Arloing que les cobayes inoculés avec le vaccin du charbon symptomatique, prennent quelquefois des indurations œdémateuses chroniques plus ou moins étendues autour du lieu de l'inoculation.

À côté de ces faits, nous plaçons les cas où l'inoculation locale a été faite par un procédé détourné : Le microbe étant injecté dans le sang et l'expérimentateur produisant en un point quelconque une déchirure de vaisseaux. Ainsi, dans une de ses premières expériences sur le bistournage, M. Chauveau a montré que lorsqu'on fait simplement des traumatismes vasculaires dans le tissu du dartos et du crémaster, le vibrion septique sort du torrent circulatoire et détermine de la gangrène des bourses.

M. Arloing a vu également qu'une rupture sous-cutanée des vaisseaux en un point quelconque du corps chez un animal auquel on a préalablement injecté une culture du

(1) Daremberg, *Soc. de Biol.*, 1887,, p. 567, Mening. tub, expérim.

bacterium Chauvœi est suivie de la production d'une tumeur charbonneuse.

MM. Gilbert et Lion ont communiqué à la Société de Biologie du 12 octobre 1889, une observation d'artérite infectieuse expérimentale produite par un mécanisme analogue; ils injectent 1 c. c. de culture du bacille typhique dans le sang d'un lapin auquel ils ont préalablement produit des lésions de la portion ascendante de la crosse de l'aorte, et ils ont observé le développement d'une artérite localisée au point où ils avaient ouvert des portes d'entrée au microbe.

Dans tous ces cas, il ne s'agit en réalité que d'une inoculation locale faite par un procédé plus ou moins détourné.

Dans une *seconde catégorie*, nous mettons les faits où un traumatisme antérieur ou une ischémie artificielle ont mis un organe dans une condition de résistance moindre.

Les microbes injectés dans le torrent circulatoire viennent se localiser dans un *locus minoris resistentiæ*.

La seconde expérience bien connue de M. Chauveau, sur le bistournage a été le premier fait de ce genre.

Max Schuller a produit ensuite des tumeurs blanches expérimentales en traumatisant des articulations d'animaux auxquels il injectait des crachats tuberculeux.

Les observations d'endocardite expérimentale consécutive à un traumatisme mécanique ou chimique, publiées par Wyssokowitsch (1), Orth (2), Weichselbaum (3),

(1) Wyssokowitsch, *Cent. f. med. wiss.*, 1885, n° 33. *Virch. Arch.*, Bd, CIII, 1886, p. 301.

(2) Orth, 58, *Versamml. Deut. Naturforscher Strasb.* 1885, *Virch. Arch.*, Bd, CIII, 1886, p. 333.

(3) Weichselbaum, *Wien. med. Woch.* 1885, n° 41. *Ziegler's Beiträge*, Bd, IV, 1888, p. 127.

Netter (1), E. Fränkel et Sænger (2), Prudden (3), Stern et Hirschler (4), Vinay (5), Haushalter (6), etc., sont des exemples de ce fait que nous rangeons dans notre seconde catégorie.

Evidemment il faut étudier chaque observation en particulier pour savoir s'il convient de la classer dans le premier ou dans le second groupe, car un traumatisme produit souvent des déchirures vasculaires, et d'autre part il n'est pas toujours indispensable que les vaisseaux soient déchirés pour que les microbes soient arrêtés dans un organe et s'y développent.

Nous croyons seulement qu'il y a deux processus différents et que, suivant les cas, il faut chercher la première interprétation, à savoir une inoculation par déchirure des vaisseaux, ou la seconde, à savoir la création d'un *locus minoris resistentiæ* tout en tenant compte, des procédés pathogéniques habituels à chaque microbe.

Enfin, il existe une *troisième catégorie* de maladies chroniques : ce sont les cas où sans aucune déchirure vasculaire et sans aucun traumatisme les microbes injectés dans le torrent circulatoire, viennent s'implanter dans un organe sans qu'il y ait au premier abord une raison quelconque pour fixer cette localisation.

C'est précisément de cette dernière catégorie que nous

(1) Netter, *Arch. de phys. norm. et pathol.*, 1886, p. 106.

(2) E. Fränkel et Sænger, *Virchow's Arch.*, Bd, CVIII. 1887, p. 28.

(3) Prudden, *Amer. med. journ.*, 1887.

(4) Stern et Hirschler, *Wien. med. Presse*, 1887.

(5) Vinay, *Lyon-méd.*, 1888.

(6) Haushalter, *Rev. de méd.*, 1888,

voulons faire une étude. Nous laisserons par conséquent absolument de côté toutes les expériences qui peuvent rentrer dans les deux premiers groupes.

Mais notre cadre n'est pas absolument délimité. Nous n'entendons nous occuper que des observations où la lésion a été produite d'une façon expérimentale.

Ainsi Maffucci (1) a trouvé des streptocoques pyogènes dans un cas de lymphome malin.

MM. Kelsch et Vaillard (2) ont décrit un microbe trouvé par eux dans une tumeur lymphadénique.

MM. Charrin et Gley (3) ont fait savoir que, dans une tumeur osseuse du maxillaire d'un lapin, ils avaient rencontré le staphylocoque pyogène.

Ces faits ne pourraient rentrer dans notre cadre que s'il était démontré que ces diverses affections étaient réellement produites par les microbes que la culture a décelés ; puisqu'il n'en est pas ainsi, nous nous bornons à signaler ces observations sans les exposer plus longuement.

Notre programme se rétrécit de plus en plus et cependant nous avons encore une série de faits à éliminer.

Comme nous prétendons démontrer que, dans tous les cas où la lésion n'a été provoquée par aucun traumatisme, c'est à l'état atténué de la culture qu'il faut attribuer le développement de l'affection chronique localisée, nous sommes obligés encore de ne tenir aucun compte des observations où les auteurs ont négligé de nous faire connaître l'état de la virulence de leur microbe. C'est ainsi

(1) Maffucci, *Contrib. alla dott. infett. dei tumori. V. Adunanza della soc. ital. di chirurg.*, Napoli, 1888.

(2) Kelsch et Vaillard, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1890, p. 276.

(3) Charrin et Gley, *Soc. de Biol.*, 12 juillet 1890.

que MM. Perret et Rodet (1) ont produit dès 1885 des végétations de l'endocarde chez le chien sans aucun traumatisme en injectant dans le torrent circulatoire un coccus qu'ils ont décrit à la Société de Biologie en 1889.

Ribbert (2) a provoqué les mêmes lésions expérimentales avec le staphylocoque pyogène.

MM. Babinski et Charrin (3) ont décrit des arthropathies expérimentales dues au bacille pyocyanique.

Mais, dans aucun de ces cas, nous ne savons si la culture était virulente ou non; nous la supposons peu virulente puisque les animaux ont survécu longtemps, mais il est bien compréhensible que nous ne pouvons pas nous servir d'expériences où l'état de la culture n'est pas indiqué par les auteurs, pour soutenir notre thèse. Tous ces faits ne parlent ni pour, ni contre notre interprétation. C'est pourquoi nous les laissons simplement de côté.

Ainsi donc, nous éliminons de notre travail tous les cas où la localisation était due, soit à une inoculation, locale directe ou indirecte, soit à la création d'un *locus minoris resistentie*, tous ceux également où les lésions observées n'étaient pas des lésions expérimentales et ceux enfin qui ont été produits sans que les auteurs aient pris soin de nous indiquer l'état de la culture dont ils se sont servis (4).

(1) Perret et Rodet, *Soc. de Biol.*, 1889.

(2) Ribbert, *Deut. med. Woch.*, n° 42, 1886. *Fortsch. der med.* 1886, n° 1, p. 1.

(3) Babinski et Charrin, *Soc. de Biol.*, 12 janvier 1887 et 27 juillet 1889.

(4) L'observation suivante de Charrin (*Acad. des sc.* 1888) mérite cependant d'être rapportée, car l'auteur dit d'une façon formelle qu'il a étudié une néphrite chronique sur un

lapin qu'il avait pu garder grâce à une *vaccination partielle* préalable, or un animal dont la résistance est accrue se comporte vis à vis d'une culture virulente, comme un animal normal vis à vis d'une culture atténuée; ce cas rentre donc dans ceux où l'on peut mettre la lésion chronique observée sur le compte d'une atténuation de la culture :

« Dans une autre expérience, dit Charrin, j'ai pu garder grâce à une vaccination partielle préalable un lapin pendant onze mois. Pendant ces onze mois, par trois fois en avril, juillet et novembre 1887, ce lapin a reçu dans les veines des doses de culture pure du bacille pyocyanique suffisantes pour faire mourir en deux ou trois jours des animaux témoins. Immédiatement après chaque inoculation, on retrouvait dans l'urine du lapin en expérience le bacille pathogène si facile à mettre en évidence, puis au bout d'un certain temps on cessait de le retrouver. »

« Du 13 janvier au 14 mars 1888, ce bacille a été inutilement recherché. Au moment de la mort (14 mars 1888) on a commencé des bouillons avec tous les viscères. Dans aucun tube, dans aucun bouillon la pyocyanine ne s'est formée; le microbe était donc absent. Or, dans les derniers mois le lapin observé a eu une albuminurie progressive dont le début remontait aux injections intraveineuses de culture et à l'autopsie on a trouvé les reins scléreux, granuleux avec altérations épithéliales et dégénérescence amyloïde considérable. De plus le ventricule gauche était hypertrophié. Comme on sait par de nombreuses expériences sur le bacille pyocyanique par lui-même ou ses produits engendrer des néphrites, il est permis de conclure que cette néphrite chronique se rattachait directement à la présence nettement établie à une époque connue de l'agent infectieux dans le sang et l'urine du lapin, que cet agent infectieux avait disparu, la culture l'a prouvé, mais que les cellules lésées par lui ou ses sécrétions avaient continué à évoluer dans un sens pathologique. »

DEUXIÈME PARTIE

Exposé des faits démontrant les relations
de l'atténuation avec les formes chroniques
de certaines maladies infectieuses.

CHAPITRE PREMIER

DU RÔLE DE L'ATTÉNUATION DANS LA PATHOGÉNIE DES LÉSIONS TUBERCULEUSES CHRONIQUES

C'est par l'étude des lésions tuberculeuses que nous aborderons l'examen des faits particuliers sur lesquels nous nous appuyons pour soutenir notre conception du développement des maladies infectieuses chroniques.

En effet, la tuberculose a été l'objet d'un plus grand nombre de recherches expérimentales que le rouget, le charbon et les autres affections dont nous aurons à parler. De plus, chacun a vu les différentes formes de tuberculose aiguë ou chronique que nous citerons, tandis que le rouget chronique, le charbon chronique, etc., sont de véritables accidents signalés simplement par quelques auteurs.

C'est pour ces raisons que nous examinerons en premier

lieu la pathogénie des diverses modalités du processus tuberculeux.

Nous avons l'intention de démontrer dans ce chapitre que les lésions tuberculeuses chroniques reconnaissent pour cause un état atténué du bacille qui les a engendrées.

Les preuves que nous apporterons à l'appui de cette notion sont de deux ordres :

1° Dans les lésions chroniques on trouve des bacilles atténués;

2° Avec des bacilles atténués ou produit de lésions chroniques.

§ I.

La tuberculose est peut-être de toutes les maladies, celle qui se manifeste sous le plus grand nombre de formes. Depuis que le bacille de Koch a été trouvé dans les adénites, les tumeurs blanches, les abcès froids, etc., l'ancienne dualité de la scrofule et de la tuberculose n'existe plus.

Mais dire que la scrofule et la tuberculose relèvent de la même pathogénie, du même agent infectieux, cela ne revient nullement à soutenir que les cliniciens aient eu tort d'étudier séparément les lésions scrofuleuses et les lésions tuberculeuses. Malgré toutes les découvertes modernes les faits n'ont pas changé; il existe des malades qui ont dès l'enfance des suppurations intarissables, des adénites, des rhinites, de grosses lèvres, dont le teint est pâle et la peau bouffie, et il y a d'autres malades qui ne présentent aucune trace d'adénites, dont les lèvres sont

finies, la peau mince et le teint coloré, et qui paraissent en somme jouir d'une excellente santé.

Or, dans l'une et dans l'autre de ces catégories la tuberculose peut se développer soit d'une façon aiguë, soit d'une façon chronique.

Nous nous proposons de rechercher s'il existe un lien entre les lésions tuberculeuses chroniques considérées indépendamment du terrain sur lequel elles évoluent.

Peut-on admettre que la localisation du bacille sur tel organe provient d'un pur hasard ou bien y a-t-il une raison qui détermine cette localisation ?

Si nous nous demandons comment naissent toutes les affections tuberculeuses, nous sommes obligés d'admettre que le bacille a été à un moment donné dans le sang. Dans un cas il a pu se développer dans le torrent circulatoire, dans d'autres cas il s'est arrêté dans des régions où la circulation était moins active.

Quelles sont les hypothèses qui nous expliqueront le mieux cette différence dans la façon dont se comporte le microbe.

Quelles sont les raisons qui peuvent favoriser dans un cas l'apparition d'une tuberculose miliaire et dans un autre cas celle d'une tumeur blanche ?

Devons-nous invoquer la résistance de l'organisme ? certainement c'est là un des éléments du problème, mais si cette considération était suffisante on ne devrait voir que des tuberculoses miliaires dans les cas où le bacille évolue chez un débilité, chez un héréditaire, chez un scrofuleux, et la tumeur blanche d'autre part devrait être l'apanage des gens valides et robustes.

Il est nécessaire de compléter la notion de résistance

et d'ajouter un facteur nouveau à celui-ci dont nous ne voulons pas amoindrir l'importance.

Deux hypothèses sont soutenables *à priori*. Ou bien le microbe était en trop petite quantité dans les cas chroniques pour pouvoir se développer partout, ou bien il avait une virulence modifiée, et telle qu'il ne pouvait vivre dans le sang circulant et devait se mettre à l'abri en cherchant un refuge dans une région plus propre à sa conservation.

La question se réduit à savoir si c'est le facteur quantité ou le facteur qualité qu'il convient d'adjoindre au facteur résistance de l'organisme pour trouver l'explication des variétés des lésions tuberculeuses.

De 1883 à 1885, M. Arloing a fait le premier des constatations extrêmement importantes, au sujet de la question qui nous occupe. Il a remarqué que le cobaye possède une plus grande réceptivité à l'inoculation des produits tuberculeux que le lapin et il a proposé de se servir de ces animaux comme de réactifs pour évaluer la virulence des bacilles contenus dans diverses lésions.

C'est ainsi qu'en étudiant dix-huit cas cliniques, M. Arloing a pu tuberculiser dix fois le lapin et le cobaye et huit fois le cobaye seulement. Les malades qui avaient servi à ces expériences étaient des opérés de l'Hôtel-Dieu de Lyon porteurs de tumeurs blanches ou de synovites fongueuses.

Or, M. Arloing avait inoculé dans tous les cas des parcelles de volume identique, il fallait donc qu'il y eut entre ces produits des différences soit au point de vue de la quantité des microbes soit au point de vue de la qualité du virus.

Notre maître pensa qu'il devait y avoir une atténuation

de la virulence dans les cas qui n'infectaient pas le lapin. Mais d'autres observateurs avaient une opinion contraire. Nous renvoyons le lecteur aux *Leçons sur la Tuberculose* pour voir la réfutation des idées de Eve et de M. Nocard.

Un groupe d'expérimentateurs, de Renzi (1), Hirschberger (2) et Gebhardt (3), ayant remarqué que l'évolution de la tuberculose était plus lente chez le cobaye lorsque celui-ci était inoculé avec des produits tuberculeux dilués, pensèrent que le facteur *quantité* avait un rôle plus considérable que ne le voulait M. Arloing. Mais dans tous les faits qu'ont rapportés ces auteurs, il n'y en a pas un qui puisse être opposé aux conclusions de M. Arloing. Peu importe, en effet, que la tuberculose évolue plus ou moins vite chez le cobaye, la question n'est pas là, il n'y a rien d'étonnant à ce que 100 bacilles aient plus vite tuberculisé un animal que 10, c'est un point de vue que M. Arloing n'a jamais soulevé, et c'est mal comprendre ses expériences que de les réfuter de cette façon.

Au Congrès de Berlin, en 1890, Wyssokowicz (4) a fait une communication plus importante.

L'auteur a inoculé 6 lapins et 11 cobayes avec des produits tuberculeux dilués et traités d'une façon telle que les bacilles fussent également répartis dans le liquide; il a fait, au préalable, une numération des bacilles et a injecté des quantités connues de bacilles. Il arrive à ces conclusions :

(1) De Renzi, *Sull' identità della scrofola colla tubercolosi*. *Riv. clin. e terapeut.*, 1887, ann. IX, April,

(2) Hirschberger, *D. Arch. f. Klin. med.*, 1889.

(3) Gebhardt, *Virch. Arch.*, 1890. Bd 119, p. 127.

(4) Wyssokowicz, *Verh. des X Int. cong.*, vol. II, p. 271.

1° Le nombre des bacilles injectés a une influence sur la marche de la tuberculose chez le cobaye (ce premier point n'est que la confirmation des expériences des trois auteurs précédents, il ne nous intéresse pas directement);

2° Sur 6 lapins inoculés avec des quantités variant de 8 à 40 bacilles et tués au bout de 92 à 145 jours il ne s'est développé aucune lésion tuberculeuse, alors que des cobayes inoculés avec des quantités correspondantes sont devenus tuberculeux.

Pour ces expériences, Wyssokowicz s'est servi soit de cultures de bacilles de Koch, soit de dilutions de crachats. Il se croit donc autorisé à conclure que c'est la différence dans les quantités de bacilles injectés qui doit expliquer les expériences de M. Arloing. Mais nous ne pouvons nous empêcher d'être étonné que Wyssokowicz formule une semblable conclusion. En effet, ses expériences manquent absolument de contre-épreuves, et peuvent aussi bien prouver l'influence de la qualité que celle de la quantité des microbes. Il aurait fallu que l'auteur ait produit des lésions tuberculeuses chez le lapin, d'une façon quelconque, en lui injectant, par exemple, une grande quantité de ces mêmes cultures et de ces mêmes dilutions de crachats avec lesquelles il n'a obtenu que des résultats négatifs. Faute de cette contre-épreuve, nous pouvons penser que les bacilles dont Wyssokowicz s'est servi étaient atténués, que leur qualité les empêchait d'être tuberculigènes pour le lapin, et que même, en grand nombre, ils n'auraient pas tuberculisé cet animal. Ce n'est pas une raison, en effet, parce que ces bacilles proviennent d'une culture pure ou de crachats pour qu'ils soient forcément au maximum de virulence.

Aucune des expériences dont nous avons parlé jusqu'à présent ne peut donc être invoquée pour trancher la question que nous avons posée.

Mais, sur ces entrefaites, M. Arloing a fait connaître de nouvelles recherches encore plus précises que les premières, et les expériences que nous allons exposer maintenant vont entraîner notre conviction d'une façon absolue et démontrer que l'idée primordiale de notre maître était exacte, que la *qualité* du virus était la véritable cause de la variabilité des effets sur le cobaye et le lapin, que le facteur *quantité* n'est pas celui qu'il convient d'invoquer dans le cas particulier.

Voici comment s'exprime M. Arloing dans ses *Leçons sur la tuberculose*, page 161 :

« Expérimentalement j'ai pu établir que très vraisemblablement la scrofule tient ses caractères de l'atténuation du virus tuberculeux.

« Mes expériences remontent à 1888, c'est-à-dire à une époque où on croyait peu, je ne sais trop pourquoi, à la possibilité d'atténuer le bacille de Koch.

« J'ai pris un virus tuberculeux homogène, je l'ai divisé en deux parts ; j'ai dilué graduellement l'une, j'ai chauffé l'autre pendant plus ou moins longtemps à une température qui atténue généralement tous les bacilles, puis j'ai inoculé l'une et l'autre à plusieurs animaux et j'ai comparé les résultats au bout d'un laps de temps égal. Si la scrofule est une tuberculose engendrée par un petit nombre de bacilles, elle sera reproduite par la matière diluée, me disais-je ; si, au contraire, elle est une tuber-

culose atténuée, la matière chauffée présentera peut-être une virulence suffisamment affaiblie pour ne pouvoir tuberculiser que le cobaye. Le suc du tubercule humain dont je me suis servi a donc été divisé en deux parties égales. La première, diluée à 20°, ou 40°, ou 100°, a été inoculée à 2 cobayes et à 2 lapins par titre de dilution, c'est-à-dire 12 animaux, sous la peau de la cuisse ; la seconde, chauffée à 60° pendant 15, 30, 40 et 60 minutes, a été inoculée à 16 animaux, 8 lapins et 8 cobayes, 2 de chaque espèce pour chaque durée d'exposition à la chaleur, soit en tout 28 animaux.

« Beaucoup de cobayes sont morts tuberculeux au bout de 2 mois, et 4 mois 1/2 après l'inoculation j'ai sacrifié tous les lapins et les cobayes qui avaient survécu.

« Voici les résultats : avec le virus dilué, la tuberculose s'est généralisée 3 fois, elle est restée dans les ganglions 5 fois et a échoué 4 fois ; avec le virus chauffé, elle s'est généralisée 2 fois, elle est restée dans les ganglions 5 fois, elle a échoué 9 fois.

« Présentés en bloc, ils n'indiquent pas une grande différence entre l'influence du chauffage et celle de la dilution, sinon un plus grand nombre d'échecs après le chauffage ; mais examinés méthodiquement, en distinguant entre les animaux, ils sont des plus instructifs. Je vais en constituer un tableau dans lequel + représentera les cas où la tuberculose s'est généralisée, $\pm$ ceux où elle n'a pas dépassé le point d'inoculation (lapin) ou les ganglions sous-lombaires (cobaye), O les succès et ? les animaux morts prématurément et accidentellement, qui ne pouvaient donner aucun résultat intéressant.

<i>Dilution au 20⁰</i>		<i>Chaufrage à 60° pendant 15 minutes</i>	
1 ^o cobaye +	1 ^o lapin ?	1 ^o cobaye +	1 ^o lapin 0
2 ^o cobaye ±	2 ^o lapin +	2 ^o cobaye +	2 ^o lapin 0
 Au 40 ⁰		 pendant 30 minutes	
1 ^o cobaye 0	1 ^o lapin +	1 ^o cobaye 0	1 ^o lapin 0
2 ^o cobaye ±	2 ^o lapin ±	2 ^o cobaye ±	2 ^o lapin 0
 Au 100 ⁰		 pendant 40 minutes	
1 ^o cobaye ±	1 ^o lapin	1 ^o cobaye ±	1 ^o lapin ?
2 ^o cobaye ±	2 ^o lapin 0	2 ^o cobaye ±	2 ^o lapin 0
		 pendant 60 minutes	
		1 ^o cobaye ±	1 ^o lapin 0
		2 ^o cobaye ±	2 ^o lapin 0

« Ce tableau démontre que la solution a eu son effet habituel, c'est-à-dire a déterminé au hasard les cas positifs et les cas négatifs ; moins de lapin que de cobaye sont devenus tuberculeux, parce que le lapin est moins tuberculisable que le cobaye, ce que nous savions déjà.

« La seconde colonne du tableau nous offre des résultats plus intéressants, aucun des lapins, n'a été infecté même localement, tandis que tous les cobayes sauf un, ont eu des signes plus ou moins manifestes de tuberculose.

« Donc en diluant le virus, c'est-à-dire en raréfiant le bacille de la matière tuberculeuse, je n'ai pu reproduire artificiellement les effets de la scrofule, tandis qu'en atténuant le virus tuberculeux par un chaufrage à 60° pendant 15 minutes au plus, j'ai obtenu une matière dont les effets sont identiques à ceux de la scrofule, c'est-à-

dire un virus qui tuberculise le cobaye sans pouvoir infecter le lapin par la voie sous-cutanée.

« L'atténuation était réelle, puisque sur le cobaye, la tuberculose ne s'est généralisée qu'une fois sur huit.

« Je crois être en droit de conclure de cette expérience rapprochée de celles que je vous ai déjà exposées, que la scrofule est une affection virulente identique, quant à son origine à la tuberculose, mais formant une variété de celle-ci dans laquelle le virus tuberculeux est atténué et fixé dans sa virulence, de manière à constituer une sorte de race.

« A la notion de la quantité du virus, je substitue donc ici celle de la qualité. »

L'expérience que nous venons de relater vaut mieux que toute discussion théorique.

M. Arloing a fourni la preuve certaine que sa première hypothèse était vraie, et nous devons admettre comme démontré que :

L'atténuation transforme le virus tuberculeux en virus scrofuleux, ou que réciproquement lorsqu'un produit éprouvé au réactif proposé par M. Arloing se comporte comme un virus scrofuleux, c'est qu'il renferme des bacilles atténués.

Maintenant que nous savons reconnaître l'état de virulence d'un bacille tuberculeux contenu dans une lésion, il ne nous reste plus qu'à nous demander quels sont en clinique les cas où le bacille est virulent et quels sont ceux au contraire où il a été atténué.

Si nous pouvons démontrer que dans les tumeurs blanches les adénites, les synovites, en somme dans

quelques types des lésions chroniques, le bacille était atténué, tandis qu'au contraire dans les tuberculoses aiguës le bacille a tuberculisé à la fois le cobaye et le lapin, c'est-à-dire était très virulent. nous aurons bien établi en ce qui concerne la tuberculose que le facteur *atténuation du virus* est la cause de la localisation du microbe, et du développement des affections chroniques.

Si nous consultons encore les premières expériences de M. Arloing, nous trouvons tout de suite quelques faits qui nous donnent raison, mais parmi toutes les tumeurs blanches qui ont été étudiées avec le réactif d'Arloing, il y en a eu quelques-unes qui se sont comportées comme des lésions très virulentes. Nous devons admettre par conséquent que dans certaines tumeurs blanches le virus est atténué, mais que dans d'autres il est virulent.

Mais alors, semble-t-il, s'il en est ainsi, il n'y a plus besoin de discuter ; toute notre théorie est fausse, et il faut chercher autre chose, il faut renoncer à soutenir que la localisation et l'évolution chronique de la tuberculose relèvent de l'atténuation du bacille.

Nous ne nous rendons pas ainsi. Nous voyons simplement qu'il convient d'ouvrir ici une parenthèse, et de revenir sur un point que nous avons déjà effleuré, à savoir la différence qu'il faut établir entre *l'atténuation absolue* et *l'atténuation proportionnelle*. Jusqu'à présent nous avons parlé de *l'atténuation* sans faire cette distinction, parce que nous avons supposé pour la simplicité de la discussion que le facteur résistance de l'organisme était égal à 1, et dans ce cas l'atténuation absolue se confond avec l'atténuation proportionnelle, mais le facteur

résistance n'est pas constant en clinique, et puisque nous raisonnons sur des faits précis il faut renoncer à notre convention.

En réalité la thèse que nous voulons soutenir est que les bacilles *atténués relativement à l'organisme* engendrent des lésions chroniques et non pas qu'il y a un stade de virulence dans lequel les bacilles ne peuvent faire que des lésions chroniques quel que soit le terrain sur lequel ils évoluent.

Or, le réactif d'Arloing ne nous indique qu'une chose, c'est l'atténuation absolue du bacille. Le rapport *atténuation proportionnelle* étant à nos yeux constant pour la production d'une même lésion, si l'organisme est très résistant, le microbe sera très peu atténué. Dans ce cas, on tuberculisera lapins et cobayes avec les produits d'une lésion chronique ; cela prouvera que le virus était peu atténué d'une façon absolue, mais cela ne prouvera nullement que la lésion chronique ne relève pas d'une atténuation proportionnelle.

Prenons un exemple pour mieux faire comprendre notre pensée.

Supposons deux malades atteints tous les deux d'une tumeur blanche en apparence identique, mais l'un de ces malades étant doué d'une robuste santé, tandis que l'autre est un débilité de constitution chétive.

Pour produire une tumeur blanche, il a fallu que le bacille fût dans les deux cas atténué proportionnellement à la résistance des deux organismes ; s'il n'en avait pas été ainsi, le bacille aurait fait une granulie ou tout autre lésion, et puisque la lésion a été la même, il faut supposer que l'atténuation proportionnelle était également la même.

Or, quand deux rapports sont égaux et que dans l'un de ces rapports le dénominateur est un chiffre plus élevé que celui de l'autre rapport, il est nécessaire que le premier numérateur soit aussi un chiffre plus élevé que le second, sinon les rapports cesseraient d'être égaux.

Dans notre exemple, nous admettons que les deux rapports exprimant l'atténuation proportionnelle sont égaux et nous avons commencé par établir que les deux malades avaient une résistance différente ; il est nécessaire par conséquent que le microbe qui a engendré la première tumeur blanche ait été doué d'une virulence plus grande que celle du second.

Nous devons ajouter qu'il y a dans cette conception plus qu'une hypothèse pure et simple.

Notre regretté maître L. Tripier nous a prédit quelquefois que telle tumeur blanche n'infecterait pas le lapin et que telle autre l'infecterait ; son jugement était basé sur l'aspect extérieur des malades. Il avait conservé la dualité clinique de la scrofuleuse et de la tuberculeuse et les malades qu'il appelait *scrofuleux* étaient précisément les débilités, les strumeux, les anémiques ; ceux qu'il désignait sous le nom de *tuberculeux* étaient les plus résistants, ceux qui n'avaient aucune tare antérieure.

Tout ce que nous avons dit jusqu'à présent doit servir à nous prouver que les lésions chroniques relèvent d'une atténuation proportionnelle du bacille ; lorsque l'organisme a une résistance de plus en plus faible, l'atténuation proportionnelle se confond progressivement avec l'atténuation absolue, et dans ce cas le réactif d'Arloing met bien l'atténuation en évidence.

§ 2.

Nous aurions pu terminer ici notre chapitre sur la tuberculose, mais nous pensons qu'il est bon dans une question comme celle que nous traitons d'avoir recours à plusieurs démonstrations. C'est pourquoi après avoir montré dans le paragraphe précédent que dans les lésions chroniques on trouve des bacilles atténués, nous allons établir maintenant qu'avec des bacilles atténués, on peut produire des lésions chroniques.

Jusqu'à présent, nous ne connaissons que trois travaux seulement, faits sur cette question. Nous allons les exposer brièvement par ordre de priorité.

La première publication a été faite en collaboration par notre collègue et ami Courmont et par nous ; elle a pour titre : « De la production chez le lapin de tumeurs blanches expérimentales par inoculation intraveineuse de culture de bacille de Koch atténué » (1). Nous reproduisons intégralement notre première note parce qu'elle est relativement courte :

Notre maître, M. le professeur Arloing, en étudiant la transmission expérimentale de la tuberculose humaine aux animaux, s'est aperçu, il y a quelques années, que les tuberculoses viscérales étaient beaucoup plus virulentes que la plupart des lésions ganglionnaires dites scrofuleuses et des tuberculoses locales articulaires ou péri-articulaires. Examinant ensuite le degré de virulence de ces dernières, il a

(1) Courmont et Dor, *Prov. med.*, 8 nov. 1890. Voir aussi, *Études sur la tuberculose de Verneuil*, tome III, fasc. 1, 1891.

observé des différences qui l'ont conduit à admettre que les tuberculoses locales et les lésions scrofuleuses sont dues à l'atténuation du bacille de Koch, plutôt qu'à une diminution du nombre de ces agents, comme on était généralement porté à le croire en Allemagne et en France.

Nous avons souvent entendu notre maître, M. le professeur L. Tripier, soutenir la même idée, en s'appuyant sur des raisons cliniques.

Les faits expérimentaux que nous allons relater cadrent parfaitement avec cette manière de voir.

Le point de départ de nos observations est une culture du bacille de la tuberculose aviaire, sur agar-agar glycériné, qui est entretenue au Laboratoire depuis plusieurs années.

Le 27 février 1890, nous l'avons renouvelée en ensemençant plusieurs ballons de bouillon glycériné, maintenue à $+ 39^{\circ}$; ces ballons se sont troublés au bout de quelques jours et, le 10 mars, les cultures liquides ainsi obtenues étaient *très riches*.

Nous avons pu produire avec elles des lésions tuberculeuses typiques en introduisant des doses considérables dans le péritoine du lapin (6^{cc}) et du cobaye (3^{cc}).

Ces cultures étaient donc bien composées de bacilles tuberculeux, mais de bacilles très atténués.

Nous avons ensuite inoculé 5 lapins, d'âge différent, en injectant dans leur système veineux des doses diverses du bouillonensemencé le 27 février. Le 31 mars, 2 lapins, âgés de quatre mois, reçoivent dans leur veine auriculaire chacun quatre gouttes; le 3 avril, un lapin, âgé également de quatre mois, reçoit 1/2^{cc}; les 20 et 27 avril, un quatrième et un cinquième lapin, âgés tous deux de neuf mois, reçoivent chacun 1/2^{cc}. Nous avons donc, à quatre reprises différentes, inoculé 5 lapins, dont 3 jeunes et 2 adolescents, dans le système veineux, avec des doses variées d'une culture en bouillon de bacille de tuberculose aviaire atténué.

Ces cinq animaux n'ont paru ressentir aucun effet immédiat de l'inoculation; ils ont continué à croître et à se bien porter jusqu'au mois de septembre.

A cette époque, tous commencent à maigrir, et dès

le 2 septembre nous constatons de la tuméfaction d'une ou de plusieurs articulations sur les n° 1, 2 et 3, et le 21 septembre sur les n° 4 et 5.

Le n° 1 est sacrifié mourant le 20 septembre, le n° 2 meurt le 10 octobre, le n° 4 est sacrifié le 26 octobre, les 3 et 5 sont encore vivants.

Voici un tableau comparatif du poids de ces lapins :

	N° 1 4 gouttes 31 mars	N° 2 4 gouttes 31 mars	N° 3 1/2cc 3 avril	N° 4 1/2cc 20 avril	N° 5 1/2cc 27 avril
31 mars	1000	1125			
3 avril			1000		
15 avril	1200	1250			
20 avril				1700	
27 avril					1000
1 ^{er} mai	1450	1375		1875	2050
15 mai	1625	1600		2125	2375
1 ^{er} juin	1800	1800		2280	2500
1 ^{er} juillet	2000	2250	2800	2500	3000
1 ^{er} septembre.	1875 (TB)	2125 (TB)	(TB)	2450	2950
15 septembre.		2000			
20 septembre.	1500 (mort)			2250 (TB)	2750 (TB)
1 ^{er} octobre ...		1875		2180	2625
10 octobre ...		1500 (mort)			
27 octobre ...				2000 (mort)	
5 novembre.			2000		

Quels sont les symptômes offerts par l'animal vivant? Une ou plusieurs articulations sont atteintes; l'infection a une prédilection marquée pour le genou et le coude, elle n'a jamais envahi la hanche. Voici d'ailleurs qu'elles ont été les articulations de nos 5 sujets qui sont devenues le siège de tumeurs blanches :

- N° 1 Genou gauche. Coude gauche. Epaule droite ;
- N° 2 Genou droit. Coude gauche. A. tibio. t. droite;
- N° 3 Genou droit. Les 2 coudes. A. tibio. t. gauche;
- N° 4 Genou droit;
- N° 5 Coude gauche. A. tibio. t. droite.

Les articulations malades sont énormes, des masses molles donnant une sensation de fausse fluctuation font saillie sous la peau; les mouvements normaux se conservent longtemps; en plus, bientôt on peut imprimer à l'articulation des mouvements latéraux très manifestes, qui s'accompagnent de craquements et de douleurs; on a alors l'impression très nette que les cartilages sont en partie détruits. La maigreur est considérable, la diarrhée intense.

Tous ces symptômes ont été contrôlés par notre maître, M. le professeur Léon Tripier, et constatés par les membres de la *Société des sciences médicales de Lyon*, pendant la séance du 5 novembre 1890.

A l'autopsie, nous n'avons pu découvrir aucun tubercule viscéral chez les 3 lapins qui sont morts ou ont été sacrifiés; les poumons, le foie, le péritoine étaient absolument normaux. Au niveau des articulations malades, la peau est saine, bien mobile. Après son ablation, on se trouve en présence d'une articulation énorme dont le diamètre transversal atteint par exemple 3^c,4 pour le genou, alors que l'articulation du côté opposé n'a qu'une largeur de 1^c,8; sa surface bosselée est formée par les masses molles qu'on sentait sur le vivant et qui sont des poches à parois épaisses, remplies de caséum très consistant. Ce caséum occupe également la cavité articulaire. La paroi des poches est constituée par la synoviale considérablement épaissie, vascularisée, comme bourgeonnante en certains points, de

consistance presque lardacée en d'autres. Les cartilages sont dépolis, en partie détruits, ceux des plateaux articulaires du tibia notamment, n'existent plus qu'à l'état de vestiges. Le tissu osseux se trouve donc à nu sur plusieurs points, rouge, vascularisé; une coupe histologique des os décalcifiés dénote les lésions du début de la carie osseuse; infiltration graisseuse des corpuscules osseux, résorption périphérique des travées osseuses, *présence de tubercules typiques*.

Le caséum examiné contient de *nombreux* bacilles: ensemencé sur agar-agar glyceriné, il nous a donné *trois cultures pures d'emblée* du même bacille; il a enfin été inoculé à des lapins et des cobayes. Les coupes, pratiquées dans la synoviale épaissie, sont parsemées de bacilles tuberculeux.

En résumé, une culture pure de bacille de tuberculose aviaire, atténuée naturellement au point de *ne pouvoir tuberculiser le lapin ou le cobaye par inoculation sous-cutanée, quelle que soit la dose injectée*, capable néanmoins d'engendrer de belles lésions tuberculeuses chez ces animaux, lorsqu'on l'introduit en quantité considérable dans leur péritoine, a été injectée, à la dose de quatre gouttes à 1/2^{cc} d'une culture liquide *riche*, dans le système veineux de cinq lapins jeunes ou adolescents. Loin d'occasionner une mort rapide, elle a donné lieu aux phénomènes suivants:

Pendant cinq mois, les cinq animaux ont paru complètement indemnes de toute infection, augmentant de poids, quelques-uns en doublant.

Vers le sixième mois, sans aucun traumatisme, tous ont commencé à maigrir et ont présenté dans une ou plusieurs de leurs articulations les symptômes notés plus haut. Un est mort, deux ont été sacrifiés mourants, deux autres sont encore vivants, mais dans un état identique à celui des trois premiers.

Les lésions articulaires ainsi obtenues sont la reproduction exacte, tant sur le vivant qu'à l'autopsie, des tumeurs blanches humaines.

Les organes viscéraux sont restés indemnes de tout tubercule.

CONCLUSIONS

1° Les tuberculoses locales primitives paraissent être dues à un virus tuberculeux atténué ;

2° Celui-ci, même ayant pénétré directement dans le sang, peut ne manifester sa présence qu'au bout de plusieurs mois ;

3° Les synoviales articulaires, au moins chez les sujets jeunes, se prêtent mieux que les organes viscéraux (même sans traumatisme local) à l'implantation du virus tuberculeux atténué.

Quelques semaines après cette première communication, nous avons publié une seconde note complémentaire (1) dans laquelle nous nous exprimions ainsi :

Nous avons précédemment fait connaître l'observation des cinq lapins qui, au cours d'une expérience sur la vaccination anti-tuberculeuse, ayant reçu dans leur système veineux des bacilles tuberculeux atténués, ont présenté cinq mois plus tard, des arthropathies tuberculeuses multiples. A la date de notre première note, trois lapins seulement étaient morts, sans trace de tuberculose viscérale ; nous voulons aujourd'hui décrire les lésions constatées à l'autopsie des deux derniers animaux et apporter la preuve expérimentale que cette production anormale de lésions tuberculeuses exclusivement locale était bien due à l'atténuation des bacilles inoculés.

On pourrait supposer que la production exclusive de tumeurs blanches chez le lapin par l'inoculation intra-veineuse a tenu à une propriété particulière aux bacilles qui le composaient, que ceux-ci constituaient une variété spéciale

(1) Courmont et Dor, *Prov. med.*, fév. 1891.

de bacilles tuberculeux. Nous admettons au contraire que cette prédilection de notre virus pour les synoviales a eu pour cause l'état d'atténuation où il se trouvait au moment de l'inoculation.

Pour nous, c'est dans l'atténuation du virus tuberculeux infectant qu'il faut chercher la cause des lésions tuberculeuses localisées et spécialement des tumeurs blanches primitives; trop peu actif pour attaquer les organes viscéraux, le virus atténué trouve dans les synoviales un terrain plus propice qui se laisse envahir.

La suite de nos expériences a parfaitement justifié cette manière de voir.

Les bacilles des tumeurs blanches de nos lapins ayant récupéré une partie de leur activité pendant le séjour de six mois qu'ils ont fait dans l'organisme du lapin, se sont comportés tout différemment lorsqu'ils ont été de nouveau introduits dans le système veineux d'autres lapins; ils ont tué ces animaux en quelques jours avec des lésions tuberculeuses viscérales multiples. En effet, deux lapins inoculés par la voie veineuse, avec une culture provenant directement du caséum des tumeurs blanches, sont morts en treize jours, présentant dans tous leurs viscères un piqueté hémorrhagique constitué par des dilatations vasculaires oblitérées par des thrombus, lesquels englobaient des cellules géantes pleines de bacilles. Les synoviales étaient indemnes. Comment ce virus provenant des tumeurs blanches s'est-il comporté sous la peau du lapin et du cobaye? Nous avons inoculé soit le caséum, soit les cultures obtenues avec ce caséum à un assez grand nombre de ces animaux. Tous les cobayes sont devenus tuberculeux (ganglions, rate) résultat auquel nous n'étions jamais arrivés avec le virus primitif; quant aux lapins, les uns ont été sacrifiés au bout de deux mois et trouvés indemnes de toute lésion tuberculeuse, les autres sont encore vivants et en parfaite santé. L'augmentation d'activité des bacilles à la suite de leur séjour prolongé chez le lapin, s'est donc également manifestée par l'inoculation sous-cutanée, mais le cobaye a été plus sensible à l'infection que le lapin, comme si nous avions eu affaire à des lésions tuberculeuses humaines atténuées.

A la suite de ces expériences, nous étions en droit d'affirmer que par l'inoculation de tuberculose atténuée on reproduisait chez le lapin des lésions chroniques localisées.

Peu de temps après MM. Grancher et Ledoux-Lebard ont à leur tour fait un travail dont nous extrayons les passages suivants (1).

I. — INFLUENCE DE LA QUANTITÉ DE CULTURES INOCULÉES, SUR LA DURÉE DE LA MALADIE ET SUR SES LÉSIONS.

Voici comment nous avons procédé pour inoculer des poids déterminés de culture. Une parcelle de la culture qui va nous servir pour cette inoculation est placée, avec le fil de platine, dans un verre de montre stérilisé. Son poids, à l'état humide, est de 42 milligrammes. Le verre de montre chargé de cette culture est mis pendant 24 heures dans un bocal à deux ouvertures, supérieure et inférieure, garnies de ouate et dont le fond est recouvert de chlorure de calcium. Après 24 heures, nouvelle pesée donnant 13 milligrammes pour le poids sec de la culture.

On mélange ces 13 milligrammes de culture avec 13 centimètres cubes d'eau stérilisée, en humectant d'abord la culture avec une goutte de liquide et en délayant peu à peu à l'aide d'un agitateur, et par additions successives, le reste l'eau avec la culture.

Chaque centimètre cube de cette dilution contient 1 milligramme de culture desséchée.

En additionnant de la même façon 1 centimètre cube de la dilution précédente avec 9 centimètres cubes d'eau, on obtient une nouvelle dilution dont chaque centimètre cube contient 0^{me}, 1 de culture sèche. Et ainsi de suite pour les autres dilutions.

La pesée à l'état sec offre l'avantage de donner plus rigou-

(1) V. Grancher et Ledoux-Lebard, *Arch. de méd. exp.*, mars, 1891.

Tableau I

INOCULATIONS DANS LA VEINE DE L'OREILLE DE LAPINS AVEC DES POIDS DE CULTURE SUR GÉLOSE, VARIANT DE 1 MILLIGR., A 0 MILLIGR,00001 DE CULTURE A L'ÉTAT SEC.

NUMÉROS D'ORDRE	POIDS des LAPINS	POIDS des CULTURES inoculées	DATE de L'INOCULATION	SURVIE	AUTOPSIES
1	gram. 2118	milligr. 1	21 déc. 1889	jours 21	Foie et rate très hypertrophiés. Pas de tuber. apparents. Autres organes sains.
2	2028	1	Id.	21	Mêmes lésions que le lapin n° 1.
3	2060	1	29 nov. 1889	29	id.
4	2030	0.1	21 déc. 1889	23	id.
5	2320	0.02	10 avril 1890	23	id.
6	2070	0.02	Id.	30	id.
7	2515	0.01	21 déc. 1890	93	La rate et le foie sont revenus à l'état normal. Sans bacilles. En revanche, le poumon au sommet droit est induré et contient d'assez nombreux bacilles.
8	2077	0.001	Id.	195	Le foie et la rate sont normaux, sans bacilles. Il existe une petite masse caséuse bacillaire du poumon; et 13 jours avant la mort de l'animal, apparaît à l'articulation tibio-tarsienne de l'une des pattes postérieures une tumeur blanche dont le pusensemencé dans deux tubes de gelose glycinée donne une culture de bacilles tuberculeux.
9	2333	0.0001	Id.	218	Le foie et la rate sont normaux. Il existe une masse caséuse à la base du poumon droit. Tous les autres organes sont sains.
10	2287	0.00001	Id.	48	La rate est saine. Le foie atteint de psorospermie est cirrhotique. Sans bacilles. La mort ne peut être attribuée à l'inoculation.

reusement le poids vrai de la culture puisqu'on élimine ainsi l'eau de la culture; mais ce procédé exige plus de temps que la pesée à l'état humide. Or, celle-ci, pour les cultures de 15 à 40 jours, sur agar glycérimé à 2 0/0 d'agar, s'est approchée sensiblement, dans toutes nos pesées, d'un poids égal à trois fois le poids de l'état sec. On peut donc à la rigueur se contenter de cette approximation et rapporter la pesée humide à la pesée faite à l'état sec en la divisant par 3.

Ce tableau d'expériences suggère les réflexions suivantes :

La dose de culture sèche et virulente capable de tuer un lapin de 2 kilogrammes par une tuberculose infectieuse et rapide du foie et de la rate (type Yersin) oscille dans d'assez larges limites, puisque la survie a été sensiblement la même chez des animaux inoculés avec 1 millig. ou avec un 0^{me} 04 ou avec 0^{me} 02, soit avec une dose cinquante fois plus faible que la dose originelle. Il serait possible toutefois qu'en multipliant les expériences on trouvât des exceptions à cette règle. Mieux vaut donc dans la pratique, quand on veut réaliser cette forme de l'infection tuberculeuse se rapprocher autant que possible du poids en culture sèche de 1 millig., ou 3 milig. en culture humide. Nous croyons que si la culture est fraîche (15 jours, un mois au plus) une dose de 1 millig. à 0^{me}, en poids sec donnera toujours la mort avec la tuberculose expérimentale du type Yersin.

Les doses successivement décroissantes de 0 mg. 001 et 0 mg. 0001 tuent *beaucoup plus lentement et avec d'autres lésions*. La mort est survenue en 93 jours, 195 et 215 jours. Le lapin n° 10, infecté avec 0 gr. 00001 de culture eût succombé encore plus lentement, s'il n'eût été atteint de psorospERMIE. Que la mort survienne plus lentement à mesure que la dose de culture décroît, rien de plus naturel et de plus logique; mais il est très intéressant de noter que l'aspect des organes à l'autopsie est tout à fait différent.

La rate et le foie sont devenus plus petits, quelquefois même plus qu'à l'état sain; en revanche, le poumon est régulièrement atteint de tuberculose plus ou moins limitée et la mort paraît survenir en conséquence de très petites altérations de cet organe.

D'autres organes encore plus éloignés des premiers foyers de la tuberculose (rate et foie) peuvent être pris à leur tour et isolément de manière à réaliser une *tuberculose locale* articulaire (ou autre). Il est donc curieux de voir, à la suite d'une infection du sang, *et après la guérison spontanée des lésions du foie et de la rate*, survient à longue échéance et par la dissémination des bacilles et leur pullulation sur un point périphérique du corps de l'animal une arthropathie suppurée et tuberculeuse.

Par l'infection intra-veineuse et en faisant varier la quantité de virus inoculé on obtient ainsi des formes très diverses de tuberculose expérimentale depuis le type infectieux de Yersin jusqu'à la tumeur blanche, et, chose plus curieuse encore, les premières lésions viscérales tendent naturellement à la guérison, et les lésions secondaires se concentrent sur le poumon, le rein, les articulations ou tout autre organe primitivement indemne, comme si la tuberculose inoculée dans le sang parcourait des étapes successives à travers les artères du lapin en expérience.

Nous insistons enfin sur ce fait que les tubercules microscopiques n'apparaissent que tardivement.

Les réactions cellulaires qui aboutissent à ce que nous appelons le tubercule exigent au moins deux mois de survie de l'animal.

INFLUENCE DES VIRUS ATTÉNUÉS

L'atténuation du virus tuberculeux peut s'obtenir par des procédés très divers. Ceux que nous avons employés de préférence sont la chaleur, la dessiccation et la lumière. Le difficile n'est pas d'atténuer une culture, mais de l'atténuer dans une mesure déterminée et constante.

Nos expériences sur ces points étant inachevées, nous ne donnerons pas aujourd'hui le détail des procédés qui nous ont servi à diminuer la virulence des cultures tuberculeuses, nous réservant de faire un peu plus tard connaître nos recherches sur chacun de ces modes d'atténuation. Il nous suffira d'indiquer d'un mot comment l'atténuation a été obtenue et de grouper les faits sous chaque chef : chaleur, dessiccation et lumière.

Tableau IV

CULTURES ATTÉNUÉES PAR LA CHALEUR

NUMÉROS	SUBSTANCE INOCULÉE	SURVIE	AUTOPSIES
1	1 millig. de culture, âgée de 15 jours et chauffée à 60° pendant 15	50 jours	Rate petite, pas de bacilles sur de nombreuses coupes du foie et du poumon.
2	1 millig. de culture, même traitement que le n° 1	87	Rate petite. Le lapin meurt paraplégique, quelques rares bacilles dans le foie.
3	1 millig. de culture, chauffée à 40° pendant 1 mois	125	Rate petite. Quelques granulations tuberculeuses à l'angle inférieur des poumons.
4	1 millig. de culture, même traitement que pour le n° 3	94	Paraplégie, rate normale, petits abcès caséux, le long des apophyses épineuses vertébrales, bacilles granuleux dans ces abcès.
5	1 millig. de culture, chauffée à 40° pendant 52 jours	48	Paraplégie, rate petite, plaque caséuse à la surface du foie,

Les tableaux IV, V et VI nous apprennent que l'atténuation des cultures de tuberculose a pour premier résultat la survie de l'animal pendant un temps plus ou moins considérable. Cette survie est généralement en proportion avec le degré d'atténuation. Toutefois, dans ces expériences comme dans les précédentes, il convient toujours de faire intervenir *la résistance individuelle du lapin*. En dehors des doses massives de cultures très virulentes qui, entre nos mains, ont toujours tué invariablement les lapins dans un temps court dont les extrêmes limites varient entre quinze jours et un mois, on ne peut que prévoir approximativement, à un, deux, trois mois près, quelle sera la résistance du lapin, tant les circonstances extérieures à l'inoculation jouent un rôle important.

Tableau V

CULTURES ATTÉNUÉES PAR LA DESSICCATION

NUMÉROS	SUBSTANCE INOCULÉE	SURVIE	AUTOPSIES
1	1 millig. de culture desséchée.	jours 89	Rate normale. Foie muscade. sans lésions apparentes. Masses caséuses du poumon
2	Id.	164	Rate normale, pas de lésions visibles.
3	Id.	50	Rate normale, quelques tubercules à la surface du foie.
4	Id.	240	Rate normale. Paraplégie. Aucune lésion apparente.
5	Id.	236	Rate normale. Paraplégie et paralysie de la patte antérieure droite. Pas d'autres lésions visibles. Pas de bacilles dans aucun organe. Urines albumineuses.

Les lapins paraplégiques continuent à manger, si l'on place leur mangeoire au niveau de la litière, en sorte qu'ils arrivent à l'atteindre grâce à de simples mouvements du cou. Néanmoins, l'amaigrissement est rapide. Le train postérieur surtout devient véritablement squelettique. Les fesses, les cuisses sont souillées de matières fécales et la mort survient plus tôt ou plus tard, au bout de quelques semaines, dans les cas où nous avons noté le début de la paraplégie. A l'autopsie, rien n'explique l'existence de la paraplégie. Dans un cas, l'examen microscopique n'a révélé aucune altération de la moelle.

Tableau VI

CULTURES ATTÉNUÉES PAR LA LUMIÈRE

NUMÉROS	SUBSTANCE INOCULÉE	SURVIE	AUTOPSIES
1	dose massive de culture	jours 96	Rate petite. Pas d'autres lésions que quelques tubercules à la surface du foie et du poumon.
2	Id.	139	Mêmes lésions que le n° 1.
3	Id.	310	Rate petite. Pleuro-pneumonie récente non tuberculeuse.
4	Id.	317	Rate petite. Reins lisses, petits, semblent atrophiés. Urines albumineuses, foie assez volumineux.
5	Id.	265	Rate petite. Gros reins congestionnés. Urines albumineuses.
6	Id.	175	Paraplégie constatée 25 jours avant la mort. Rate petite. Foie sillonné de travées fibreuses. Poumons normaux.
7	Id.	154	Paraplégie constatée 40 jours avant la mort. Rate très petite. Poumons et foie sains. Pas de bacilles sur plusieurs coupes du poumon et du foie.
8	Id.	161	Paraplégie. Rate normale. Pas de lésions visibles d'aucun organe. Pas de bacilles sur de nombreuses coupes du poumon, du foie et de la rate.
9	Id.	163	Paraplegie. Rate petite. Un nodule caséeux dans un des poumons.

Nous retrouvons ici, presque constamment, ce fait mis en évidence par les tableaux I, II et III, à savoir que la survie de l'animal, pendant deux, trois mois et plus, modifie

profondément le type de la tuberculose conférée par inoculation intra-veineuse. A l'hypertrophie bacillaire de la rate et du foie succèdent le retrait progressif de ces organes, la formation de tubercules visibles dans le foie ou le poumon et l'apparition des néphrites et paralysies coïncidant avec la disparition ou la raréfaction des bacilles.

Cette évolution de la tuberculose expérimentale lente mérite, croyons-nous, d'attirer l'attention de tous ceux qui s'occupent du bacille tuberculeux et de ses effets sur l'homme et sur l'animal. Elle montre combien le problème est complexe, même en limitant la question à des termes précis, et aussi quel parti on peut tirer de l'expérimentation pour éclairer les points obscurs de la pathologie humaine. Lorsque dans ces expériences on voit, par exemple, la tuberculose pulmonaire apparaître tardivement après la guérison spontanée de la rate et du foie et évoluer comme le dernier acte d'une maladie infectieuse avec des déterminations multiples et successives, on pense invinciblement à la fréquence de ces tuberculoses, qui commencent par des troubles digestifs, avec ou sans ictère, dont la signification nous échappe alors qu'ils se produisent, mais qu'il faut rattacher aux lésions pulmonaires ultérieures, véritable cause de la mort. On comprend mieux ainsi la fréquence extrême de la tuberculose du poumon dans l'espèce humaine quand on sait qu'elle peut survenir en conséquence d'un mode d'infection autre que l'inhalation des poussières tuberculeuses.

Enfin, la production si fréquente de néphrites et de paralysies par le virus tuberculeux ou par les substances chimiques qu'il élabore, doit nous mettre en garde contre les résultats *éloignés* de toute méthode thérapeutique fondée sur l'emploi des cultures tuberculeuses ou de leurs produits.

D'une façon générale, les conclusions de MM. Grancher et Ledoux-Lebard cadrent absolument avec celles que nous avons déjà exposées.

Postérieurement à ces expériences, deux autres expérimentateurs ont encore mis en lumière le rôle de l'atténuation dans la production de lésions organiques.

MM. Troje et Tangl (1) au cours d'une importante étude sur l'action antiseptique de l'iodoforme dans la tuberculose ont observé ce qui suit :

L'injection de culture *atténuée* de bacille de Koch produit chez le lapin des lésions tuberculeuses chroniques fort semblables à celles de l'homme, à savoir, une localisation de la maladie dans le poumon, l'intestin ou les ganglions lymphatiques, l'apparition de grosses cavernes pulmonaires évoluant dans l'espace de 9 mois.

Dans l'autre cas, le tableau clinique a été identique à celui de la pommelière. Les auteurs ont produit des nodules polypeux, sessiles ou pediculés, à la surface des séreuses, ils ont même vu une tendance de ces nodules à la crétification.

L'examen histologique a montré la présence de cellules géantes avec des bacilles.

Voilà donc trois séries d'expériences parallèles, celles de Courmont et les nôtres, celles de Grancher et Ledoux-Lebard et celles de MM. Troje et Tangl qui arrivent à la même conclusion et peuvent se résumer ainsi :

L'*atténuation* transforme les bacilles tuberculeux en agents pathogènes tels qu'ils engendrent des *lésions localisées et chroniques* même lorsqu'on les injecte dans le torrent circulatoire.

Mais, si dans ces expériences la *qualité* du virus a

(1) Troje et Tangl, *Arb. aus dem Gebiete der pathol. Anat. u. Bact. a. d. path. anat. Institut zu Tübingen*. Herausgegeben von P. Baumgarten, p. 117.

joué le rôle prépondérant, nous ne pouvons pas déclarer que la *quantité* ait toujours été absolument négligeable.

Ainsi d'une part nous avons observé, Courmont et moi, que par l'inoculation d'une quantité considérable de virus atténué, il était possible de produire une tuberculose généralisée et d'autre part, MM. Grancher et Ledoux-Lebard ont annoncé qu'avec une quantité infinitésimale de culture virulente ils avaient obtenu des lésions chroniques (*Voir tableau I, expériences 8 et 9*).

Cela prouve simplement qu'en matière scientifique il ne faut jamais avoir des conclusions absolues, mais de ce que le facteur *qualité* n'est pas seul en cause, il ne s'ensuit pas qu'il ne doive pas être considéré comme de beaucoup le plus important, et c'est tout ce que nous voulions établir.

Nous résumons ce chapitre en disant que :

1° *Dans les lésions tuberculeuses chroniques les bacilles ont une virulence atténuée ;*

2° *Avec des bacilles atténués on peut reproduire expérimentalement des lésions tuberculeuses chroniques.*

CHAPITRE II

DU ROLE DE L'ATTÉNUATION DANS LA PATHOGÉNIE DES LÉSIONS CHRONIQUES DU ROUGET

Avant 1885 on connaissait deux formes cliniques du rouget des porcs, la forme bénigne et la forme maligne.

Cornevin (1) a décrit le premier une troisième variété d'évolution de cette maladie, à savoir le rouget chronique.

Voici comment il dépeint les symptômes de cette forme :

Le porc atteint de rouget chronique, tout en ayant conservé tout ou partie de son appétit, loin d'augmenter de poids, maigrit et diminue peu à peu, il reste souffreteux, son ventre est levretté, souvent il a de la diarrhée, il marche avec difficulté et s'essouffle très rapidement. Parfois ses soies s'arrachent avec facilité et le bulbe en est sanguinolent par suite d'extravasations sanguines sous-épidermiques et sous-dermiques qui sont passées inaperçues. Parfois celles-ci se sont faites aux gencives et aux lèvres qui se montrent ramollies, ulcéreuses et fongueuses; c'est une véritable gengivite scorbutique. Dans ce cas la mastication est difficile, ce qui concourt encore à activer le

(1) Cornevin. *Première étude sur le rouget du porc*, Paris. 1885, Asselin et Houzeau.

délabrement de l'organisme. Cet état peut se prolonger plusieurs mois et quand il ne se termine pas par la mort, les sujets malades sont généralement sacrifiés par les propriétaires désappointés de voir que les aliments sont mal utilisés et qui, d'ailleurs, ne se doutent nullement de la nature de la maladie.

C'est du 18^e au 20^e jour après l'inoculation que le lapin qui sera atteint de rouget chronique en montre les premiers symptômes. On s'aperçoit de la faiblesse du train postérieur, de la difficulté de la marche et de l'amaigrissement qui commence. La difficulté de déplacement pour les membres postérieurs, car les membres antérieurs restent à l'état normal, progresse lentement; l'amaigrissement va plus rapidement, la dénutrition se prononce, une urine fort acide est rendue et bientôt une véritable cachexie ossifrage se déclare qui peut amener la rupture spontanée des os longs des membres.

La mort est la terminaison la plus générale de cette scène et elle arrive du 35^e au 70^e jour.

Quant au pigeon, 6 à 8 jours parfois même 15 à 20 jours après l'inoculation, il devient triste, hérisse ses plumes, se met en boule et se tient immobile dans un coin. Peu à peu la somnolence s'accroît, la diarrhée arrive et l'amaigrissement fait des progrès incessants quoique l'animal continue à manger. On remarque chez quelques sujets des tremblements convulsifs des ailes qui font songer aux mouvements choréiques. Cet état dure trois semaines, un mois, un mois et demi et se termine généralement par la mort.

Sur le rat blanc, la forme chronique est la modalité habituelle du rouget, elle se manifeste par des engorgements, des ulcérations des membres sans tendance à la cicatrisation.

La forme chronique que nous faisons connaître peut être confondue, à s'en tenir aux symptômes, avec l'anémie progressive, la leucocythémie, la cachexie ossifrage, mais son caractère nettement contagieux, par multiplication d'un microbe spécifique, lui conserve son individualité. Effectivement, l'inoculation des produits virulents ou des liquides de culture provenant des animaux qui ont succombé au

rouget chronique communique la maladie comme on le verra plus loin avec quelques détails.

Lésions : (page 21). A l'autopsie on se trouve en présence d'un cadavre complètement émacié dont le tissu adipeux a disparu.

La peau du lapin et du pigeon ne présente pas d'altération marquée, mais celle du porc peut en offrir de toutes particulières. Elles sont le résultat des extravasations sous-dermiques produites au début du mal. Il s'est formé des plaques d'où les soies sont tombées, soit spontanément, soit à la suite des frottements du malade contre les objets à sa portée. En ces endroits, le peau s'est assez mal cicatrisée ou même est restée sanguinolente au moindre attouchement, ou bien elle est devenue sèche et comme tannée.

Toute graisse inter ou intra-musculaire a disparu et les muscles, particulièrement ceux des membres postérieurs, sont réduits à des sortes de cordes pâles, se brisant facilement.

L'examen microscopique décèle une altération notable de leurs stries qui deviennent plus visibles. Le lapin est l'animal qui montre au plus haut degré l'altération du système musculaire. On peut constater aussi chez lui que l'inoculation du virus de culture de la forme chronique, d'origine avique, est susceptible d'occasionner des abcès qui s'entourent d'une membrane pyogénique et s'isolent, ou dont le pus fuse entre les muscles voisins, ou bien une production de tissu lardacé au point d'inoculation.

L'ouverture de la cavité abdominale fait constater parfois les traces d'une péritonite chronique, avec quelques fausses membranes et des adhérences de l'intestin au péritoine. Engorgement considérable des ganglions mésentériques. Généralement les intestins sont pâles, comme lavés, ou bien un peu enflammés quand il y a eu diarrhée. Les glandes annexes paraissent normales sauf la rate. Celle-ci est distendue et très friable, son tissu forme une pulpe boueuse qui tache les doigts; cette pulpe est fort riche en microbes qui se présentent soit sous forme de bâtonnets courts et mobiles,

soit sous celle de granulations. Dans la cavité thoracique, assez souvent rien à signaler. Parfois trace de péricardite ancienne ou quelques ilots d'hépatisation dans le poumon. J'ai rencontré une seule fois un séquestre assez considérable dans un lobe pulmonaire.

Dans la cavité buccale, on peut trouver des ulcérations de l'arrière-bouche, de la langue, des gencives et des lèvres, ulcérations sanguinolentes, avec ou sans production de fongosités, ébranlement et déchaussement des dents. Mais les cas où la bouche n'est le siège d'aucune lésion sont plus fréquents que ceux où l'on rencontre celles que je viens de signaler.

Le système osseux est celui qui subit les altérations les plus profondes dans le rouget chronique et qui montre les lésions les plus intéressantes. Elles sont surtout frappantes dans les os longs, bien que les vertèbres en présentent aussi. Il y a un amincissement de la diaphyse de l'os, une disparition graduelle de la substance osseuse qui arrive à la minceur d'une feuille de papier.

La cavité médullaire s'agrandit d'autant, les travées intra-osseuses disparaissent, la moëlle devient une sorte de bouillie rougeâtre abondante. Dans ces conditions on s'explique qu'un mouvement un peu brusque puisse occasionner une fracture chez les malades comme nous l'avons dit; d'ailleurs en prenant un os long de lapin entre le pouce et l'index, on l'écrase sans effort.

Le sang prend le caractère de celui des cachectiques, la proportion des globules blancs aux rouges a considérablement augmenté, il y a leucocythémie.

L'examen de la moëlle épinière et du cerveau fait avec le plus grand soin en raison des symptômes de paraplégie, n'a montré qu'une pâleur extrême du tissu nerveux.

Nous voyons donc qu'il existe une forme chronique du rouget qui est tellement différente de la forme aiguë qu'elle a été méconnue par tous les auteurs antérieurs à Cornevin. Ce n'est pas à dire pour cela qu'elle n'ait pas été observée, mais on la considérait comme une maladie à part et elle

a été successivement désignée sous les noms de pourriture des soies (Viborg), de scorbut (Roëll) et de cachexie scorbutique du porc (Bénion).

La même année Hess (1), en étudiant le vaccin Pasteur-Thuillier, constata de nouveau l'existence du rouget chronique et il ajouta aux lésions anatomo-pathologiques décrites par Cornevin, l'existence d'une endocardite verruqueuse.

En 1886, ce même auteur publia un nouveau mémoire en collaboration avec Guillebeau (2) dans lequel il étudie d'une façon un peu plus complète les formes chroniques. Il a obtenu, dit-il, deux fois une entérite folliculaire caséuse avec nodules dans le foie, une fois, une atrophie cirrhotique granuleuse du foie, quatre fois une endocardite verruqueuse contenant des bacilles, une fois une coxalgie fongueuse.

Enfin, en 1889, Bang (3) observe encore un grand nombre d'endocardites chroniques dues au bacille du rouget.

Par conséquent, l'existence d'un rouget chronique caractérisé par une évolution anormale de la maladie et une localisation du microbe ne fait aucun doute.

Nous devons nous demander quel est le mécanisme par lequel se produit cette forme nouvelle, et nous allons rechercher s'il n'y a pas des raisons qui nous permettent de conclure que l'atténuation du bacille est la cause effi-

(1) Hess, *Schw. Arch. f. Thierh.*, Bd, XXVII. Hft 5, 1885.

(2) Hess et Guillebeau *Schweiz. Arch. f. Thierh.* Bd, XXVIII, Hf. 3. 1886.

(3) Bang, *Om endocard. verrucosa hos svin.* Tidsskrift for Veterinærer, 1889.

ciente nécessaire et suffisante pour expliquer l'évolution chronique de cette maladie. Pouvons-nous déclarer que la même quantité de bacilles injectés à des animaux identiques, produira dans un cas le rouget vulgaire et dans un autre cas le rouget chronique suivant que le virus sera ici au maximum de la virulence et que là il aura subi un commencement d'atténuation ?

A priori, nous pensons que cette hypothèse est la plus vraisemblable. En effet, Hess et Guillebeau ont produit expérimentalement des lésions chroniques en inoculant à de jeunes porcs du vaccin préparé selon la technique Pasteur-Boutroux. Les auteurs avaient probablement atténué le virus d'une façon insuffisante pour obtenir l'innocuité, et s'ils n'avaient pas atteint le stade phylacogène, ils avaient néanmoins considérablement affaibli la virulence du microbe qu'ils injectaient.

Mais Cornevin a fait des expériences positives qui ont beaucoup plus de valeur que cette pure hypothèse.

Voici comment il s'exprime : *loc. cit.* p. 41.

Une autre cause de l'apparition de la forme chronique, liée comme la précédente au terrain qui reçoit le virus, est la vaccination insuffisante. Que l'on inocule un pigeon avec un vaccin très faible, qu'on ne renforce point par une seconde inoculation l'innocuité acquise, mais qu'au contraire on inocule ensuite un virus fort, ou bien on tuera rapidement l'oiseau, ou bien on lui communiquera la forme chronique qui l'emportera au bout d'un mois et demi à deux mois.

Si, en inoculant comme Cornevin un virus fort à un animal un peu vacciné, ou bien en injectant un virus vaccin insuffisamment atténué à des animaux non vaccinés, on

détermine dans les deux cas une forme chronique, cela ne prouve-t-il pas que l'atténuation proportionnelle est la cause de l'apparition des lésions chroniques ? En effet, dans les deux cas, il n'y a qu'une seule chose qui reste constante, c'est le rapport entre la virulence absolue du microbe et la résistance de l'organisme.

Dans l'expérience de Cornevin, la virulence est très considérable, la résistance est plus grande qu'à l'état normal, mais cependant elle ne l'est pas assez pour que l'animal soit préservé.

Dans les autres expériences, au contraire, la virulence est faible, mais pas assez cependant pour vacciner. La résistance est forcément moindre que dans le cas précédent puisque les animaux n'ont subi aucune tentative de vaccination.

Nous pensons que la raison pour laquelle on observe des lésions chroniques est que l'*atténuation proportionnelle* n'a pas changé.

Si l'on pouvait évaluer la résistance et la virulence par des mesures connues et que dans un cas il fût démontré que la résistance était R , dans l'autre cas $2 R$, nous croyons que l'on observerait aussi dans le premier cas une virulence V et dans le second une virulence $2 V$.

Pour bien faire ressortir l'influence de la qualité du virus dans la production des lésions chroniques du rouget, nous pouvons encore procéder d'une autre manière en démontrant par exemple que la quantité n'est pas suffisante à elle seule pour engendrer le rouget aigu ou chronique.

C'est encore dans le travail de Cornevin que nous trouvons cette démonstration. Nous avons dans les lignes

suivantes la preuve que la quantité du virus inoculé a une influence sur la durée de l'évolution de la maladie, mais non pas sur la forme clinique. Voici comment s'exprime Cornevin (*p.* 29) :

Influence de la quantité de virus inoculé sur les suites de l'inoculation. — On sait que dans plusieurs maladies microbiennes, telle que la fièvre charbonneuse, le charbon symptomatique, la septicémie gangréneuse, la quantité d'éléments virulents inoculés a une influence très nette sur la gravité de la maladie qui en est la résultante; on peut arriver, en n'introduisant qu'un très petit nombre de microbes dans un organisme, à produire une maladie bénigne, suffisante toutefois pour conférer l'immunité contre l'inoculation de quantités plus considérables. On a remarqué aussi que dans ces maladies, la durée d'incubation semble proportionnelle à la quantité d'éléments virulents introduits, courte si la dose a été forte et longue si elle a été faible. Il fallait voir ce qu'il en était pour le rouget, l'expérimentation a montré que pour les petits animaux, tels que le lapin et le pigeon, la quantité la plus faible de produits virulents qu'il soit possible de leur inoculer à la seringue Pravaz, même dilué dans une quantité suffisante d'eau pour rendre possible l'injection, est capable de leur conférer une maladie mortelle. De ce côté le rouget ressemble à la rage, à la morve et non aux histosepsies. Pour le porc dont le poids comparé à ceux du lapin, du rat et du pigeon est beaucoup plus considérable, je me tiendrai jusqu'à nouvel ordre dans une réserve systématique qui m'est imposée par les résultats non concordants des expériences que j'ai faites sur cet animal.

On a tenté de se rendre compte, par l'expérience suivante, de la relation entre la quantité de virus inoculée et la date de la mort.

28 Février 1885 (1). — On prend du sang du cœur d'un pigeon qui vient de succomber et on inocule :

(1) Dans cette expérience le virus était atténué puisque le pigeon inoculé avec 6 gouttes n'a succombé que le 72^e jour.

1/2 goutte	à un pigeon qui meurt à la	96 ^e heure
1	»	95 ^e »
2 gouttes		70 ^e »
3	»	72 ^e »
6	»	72 ^e »

Une expérience du même genre exécutée sur des lapins a donné des résultats dirigés dans le même sens. Il y a donc une relation entre la masse de virus inoculé et l'évolution du mal; si cette relation n'est pas absolument étroite, cela est dû à l'inégalité de répartition des microbes dans les gouttes de sang qui ont servi de matière inoculatrice.

Cette expérience prouve que le facteur quantité ne peut produire à lui seul la forme clinique aiguë ou chronique. Dans les cinq animaux la maladie a évolué avec une allure chronique, et, l'injection de 6 gouttes de la culture n'a pas suffi pour faire apparaître une forme aiguë. Il résulte des expériences que nous venons de relater que, d'une façon générale, le rouget se comporte comme la tuberculose.

Il y a des formes de rouget chronique comparables aux formes chroniques et localisées de la tuberculose.

On peut reproduire expérimentalement ces formes chroniques en inoculant le bacille du rouget atténué, comme on reproduit des tumeurs blanches et des phtisies chroniques chez le lapin à condition d'employer également des cultures atténuées.

Si les bacilles sont doués de toute leur virulence, ils ne peuvent donner que des formes aiguës.

S'ils sont atténués ils ne peuvent engendrer que des formes chroniques.

En effet, en injectant 6 gouttes de virus atténué, c'est-

à-dire une dose qui tuerait un pigeon en quatre jours si la culture était virulente, Cornevin a démontré qu'on ne modifie pas l'allure clinique de la maladie, celle-ci reste chronique; mais en augmentant le nombre des bacilles on avance un peu la date de la mort.

En deux mots 1° *la forme clinique aiguë ou chronique du rouget, relève de la qualité du virus inoculé.*

2° *La précocité d'apparition des lésions soit dans la forme aiguë, soit dans la forme chronique relève de la quantité des bacilles injectés.*

CHAPITRE III

DU ROLE DE L'ATTÉNUATION DANS LA PATHOGÉNIE DES LÉSIONS CHRONIQUES DE LA PNEUMO-ENTÉRITE DES PORCS.

La forme chronique de la pneumo-entérite des porcs a été étudiée tout spécialement par Cornil et Chantemesse (1).

Nous renvoyons le lecteur pour la description des lésions anatomo-pathologiques de la pneumo-entérite chronique au traité classique de Cornil et Babès, page 330.

Pour résumer l'étude faite par ces auteurs, en quelques mots nous dirons simplement que l'on observe à l'autopsie des lésions intestinales très développées et quelques altérations pulmonaires.

Ce qui nous intéresse principalement est de savoir si la production de ces lésions chroniques ne relève pas de l'inoculation de bacilles atténués.

Or, voici ce que disent Cornil et Babès :

Une culture multipliée pendant 74 jours à une température de 43° en faisant des réensemencements fréquents s'est

(1) Cornil et Chantemesse, Acad. des sc. 1887 et Soc. de Biol. 24 déc. 1887.

montrée modifiée. Au bout de 90 jours l'atténuation était suffisante pour que le virus ne tue plus les cobayes et ne leur donne qu'un abcès sous-cutané (1).

4 porcs ont été inoculés à 8 jours d'intervalle avec 2^e de bouillon de culture du virus de 90 jours, de 74 jours puis de 8 jours, enfin de virus virulent.

Deux mois après leur vaccination, on leur donne dans leur alimentation quotidienne un litre de culture virulente dans du bouillon.

Deux d'entre eux ont résisté.

Deux autres ont succombé, et c'est précisément à l'autopsie de ces deux animaux que l'on a trouvé les lésions chroniques dont nous avons parlé.

Quel enseignement pouvons-nous tirer de ces faits ?

Il nous semble qu'il n'y a pas deux interprétations possible. Les animaux qui ont succombé étaient insuffisamment vaccinés, mais néanmoins ils avaient acquis une résistance très grande. Ils étaient donc dans les mêmes conditions que les autres animaux chez lesquels nous avons étudié dans les chapitres précédents l'évolution de la tuberculose localisée ou du rouget chronique ; c'est par l'*atténuation proportionnelle* que nous pouvons encore expliquer ces faits, puisque la virulence était très grande, mais la résistance non moins considérable, le microbe s'est trouvé relativement atténué.

Nous pensons que les auteurs auraient obtenu le même résultat en inoculant un porc de résistance faible avec une culture très atténuée.

Encore une fois nous émettons l'idée que l'*atténuation*

(1) Remarquons en passant que cette expérience peut être invoquée à l'appui de la conception de la pyogénèse envisagée comme une fonction pathogène atténuée.

proportionnelle est la condition de l'évolution des lésions chroniques.

L'étude de la pneumo-entérite chronique n'a pas été l'objet d'un grand nombre de travaux ; en cherchant d'autres exemples dans la littérature, nous n'avons trouvé que les faits suivants empruntés à un mémoire de Smith (1).

L'auteur a observé deux épidémies de pneumo-entérite, l'une en 1885, l'autre en 1889, or les deux microbes qu'il a isolés en faisant des cultures présentaient entre eux quelques différences ; il appelle bacille A le premier et bacille B le second. L'aspect des cultures était un peu différent, et lorsqu'on inoculait le bacille A on produisait chez le porc une entérite mortelle, tandis que l'injection du bacille B ne déterminait qu'une indisposition passagère de l'animal.

Les lapins inoculés avec le bacille A mouraient en 7 à 10 jours présentant des hémorragies dans le duodénum, de la rougeur des plaques de Peyer, une néphrite et des infarctus du foie.

Les lapins inoculés avec le bacille B mouraient en quinze jours, et ne présentaient ni infarctus de foie, ni hémorragies du duodénum, les plaques de Peyer étaient tuméfiées et quelquefois ulcérées.

Et cependant les deux épidémies étaient en apparence identiques, il importait donc de savoir si l'on se trouvait en présence de deux maladies un peu distinctes ou si réellement il s'agissait de la même affection, or, voici ce que M. Smith observa :

(1) Smith, *New-York med. Journ.* 1890 vol. II, p. 485.

1° En atténuant par la chaleur le bacille A on le transformait au point qu'il acquérait les propriétés pathogènes du bacille B ;

2° Lorsqu'on avait vacciné le lapin avec une culture B l'injection du bacille A déterminait chez lui les lésions qu'aurait produites le bacille B.

3° Lorsque le lapin avait été vacciné deux fois de suite avec le bacille B il résistait au bacille A.

En résumé, le bacille B n'était qu'une forme atténuée du bacille A.

Voici, en résumé, deux bacilles dont l'un tue le lapin avec des accidents infectieux généralisés, l'autre avec des accidents chroniques localisés à évolution un peu plus chronique.

L'auteur arrive à nous démontrer qu'il ne s'agissait en réalité que de deux formes du même bacille dont l'une était atténuée par rapport à l'autre, il transforme même par l'atténuation le bacille virulent en bacille pathogène chronique, puis il nous montre encore le bacille virulent déterminant des lésions chroniques chez un animal rendu plus résistant par une vaccination.

Nous avons donc les deux séries d'expériences que nous regrettons de n'avoir pas trouvées tout à l'heure.

Nous pouvons conclure que *la condition de la production des lésions chroniques a été ici comme pour la tuberculose, comme pour le rouget, l'atténuation proportionnelle.*

CHAPITRE IV

DU ROLE DE L'ATTÉNUATION DANS LA PATHOGÉNIE DES LÉSIONS CHARBONNEUSES CHRONIQUES

L'existence du charbon chronique a été démontrée par Phisalix dans un mémoire fort intéressant auquel nous renvoyons le lecteur. (1)

C'est dans ce remarquable travail que nous trouvons à la fois la découverte du charbon chronique et l'étude détaillée des conditions, qui déterminent l'apparition de cette forme clinique de la maladie charbonneuse.

Nous ne pouvons mieux faire que d'extraire de cet article quelques-uns des paragraphes les plus importants :

Quand un agent infectieux pénètre dans l'organisme, il suit généralement la voie lymphatique pour arriver dans la circulation générale et envahir progressivement toute l'économie.

Suivant que la multiplication du microbe est plus ou moins active ou que la généralisation se fait plus ou moins vite, la maladie infectieuse prend une forme aigüe ou chronique, une marche rapide ou lente. C'est à la première catégorie qu'appartient la maladie charbonneuse. Jusqu'ici

(1) Phisalix, *Arch. de méd. exp.*, mars 1891.

la plupart des maladies expérimentales n'ont été étudiées que sous leur forme aigüe (1).

C'est le cas du charbon : on a complètement méconnu la forme chronique de cette affection et si on a signalé quelques cas de morts tardives après les inoculations charbonneuses on n'en a pas analysé les causes.

Ce mémoire a pour but de montrer que, pour un animal déterminé, il existe entre les formes à virulence moyenne et les formes inoffensives du *bacillus anthracis* un état intermédiaire dans lequel il revêt des propriétés nouvelles. Dans cet état, il produit une maladie à évolution retardée, ce qui imprime à l'infection charbonneuse un caractère spécial qui la rend méconnaissable. Le bacille, en effet, ne se multiplie ni dans le sang, ni dans les viscères, tout au moins dans la forme et avec les propriétés du bacille ordinaire, il se localise dans le ganglion le plus voisin du point d'inoculation. C'est là qu'il reste en activité latente pendant un temps souvent fort long, (de vingt à soixante-douze jours), sans occasionner de trouble apparent dans la santé des animaux, puis subitement l'animal tombe malade et meurt en quelques heures. A l'autopsie, on ne trouve pas de bacilles ni dans le sang, ni dans la rate ; lesensemencements de ces mêmes parties en bouillons de culture ont presque toujours donné un résultat négatif. Si, au contraire, on ensemence le ganglion voisin du point d'inoculation, on obtient une culture charbonneuse.

.....
.....

Si dans la majorité des cas de morts tardives, le bacille transformé en coccus ne conserve sa végétabilité que dans le ganglion voisin du point d'inoculation, il arrive quelquefois cependant que la rate, le poumon et même le ganglion de la cuisse opposée à celle qui a reçu l'inoculation, donnent des cultures fertiles. Comme le sang reste stérile, même dans ces derniers cas, il est possible que le bacille modifié

(1) La maladie pyocyane fait seule exception, M. Charrin peut à volonté faire prendre à cette maladie, chez le lapin, la forme aigüe ou chronique.

en cocéus soit arrivé dans ce ganglion par la voie de la circulation générale et ait recouvré dans ce milieu sa végétabilité détruite dans le sang. C'est du moins l'hypothèse la plus probable. Le fait a été constaté plusieurs fois dans des expériences disséminées.

.....

Le cobaye survécut pendant 28 jours et mourut subitement. A l'autopsie, on trouve quelques rares tubercules dans le foie et la rate. Au pli de l'aîne, près du point d'inoculation, on trouve, dans le tissu conjonctif, de *petits tubercules crétaçés*, dans lesquels on reconnaît des débris de bacilles charbonneux. Les cultures du *sang* restent absolument *stériles*. Une culture du *ganglion* donne lieu à une prolifération de *bacilles charbonneux*.

Cette expérience est instructive. Elle montre pendant quel temps très long, chez le cobaye, le bacillus anthracis peut séjourner dans le ganglion sans tuer l'animal inoculé et sans perdre ses propriétés végétatives. Il est possible que la mort de ce cobaye soit due à une tuberculose et que sans cette complication il eût survécu. Mais d'après tout ce que nous avons vu précédemment, il est probable que nous avons affaire à une mort tardive par le charbon. Quoi qu'il en soit, il est certain qu'après 28 jours de séjour dans le ganglion voisin du point d'inoculation, le bacille n'avait pas été détruit complètement.

.....

Dans l'échelle de variabilité ascendante ou descendante (1) le bacillus anthracis passe par certains états dans lesquels il produit une maladie charbonneuse chronique : l'évolution de la maladie subit l'influence des variations imprimées au microbe. Dans la variabilité ascendante deux moyens produisent ce résultat : l'addition de sang au bouillon de culture et l'action du vide. Par l'addition de sang on provoque comme l'a démontré M. Chauveau, le retour à la virulence des cultures inoffensives, mais cette

(1) Voir pour la définition de ces expressions M. Chauveau, *Transformisme en microbiologie. Variabilité du bacillus anthracis* (*Archives de médecine expérimentale*, 1^{er} novembre 1889).

restitution de la violence se fait souvent d'une façon inégale pour les éléments d'une même culture, les uns recouvrent une virulence complète à effets rapides, les autres au contraire une virulence incomplète, à effets tardifs. L'action du vide imparfait combinée au non à celle de la pauvreté du bouillon a pour effet de produire d'une manière assez constante cette virulence spéciale à manifestations lentes et tardives.

Dans la variabilité descendante, l'affaiblissement des cultures par un séjour prolongé à l'étuve, combiné au petit nombre des agents infectieux détermine chez l'animal inoculé, une maladie charbonneuse à évolution tardive.

.....

Il résulte de tous ces faits que le protoplasma du bacille charbonneux est très résistant; ce bacille inoculé à un animal peut être réduit en fragments dans le ganglion et, sous cette forme, traverser le sang et les organes, passer dans l'urine sans être complètement détruit.....

.....

Il peut au contraire rester confiné dans les organes et dans les cellules; il s'y maintient longtemps sans que l'animal paraisse en souffrir; il vit, fabrique des vaccins, ou bien s'y multiplie lentement et finit par sécréter assez de poison spécifique pour produire l'intoxication. On peut faire plusieurs hypothèses pour expliquer ces faits, mais en leur présence il est difficile d'admettre celle de la digestion intra-cellulaire.

Si les cellules lymphatiques jouent un rôle mécanique incontestable, leur action chimique est à peu près inconnue; en tout cas, cette action ne suffirait pas à elle seule à anéantir le microbe. La protection de l'organisme résulte donc surtout des influences nocives exercées par le sang ou ses produits d'exsudation sur la vitalité du *bacillus anthracis*.

Le travail de Phisalix a été fait en vue de démontrer quelques particularités de la vie du bacille anthracis d'une part, et d'autre part, pour rechercher un moyen

nouveau de fabriquer un vaccin. Mais en lisant attentivement les expériences de cet auteur nous pouvons y trouver encore d'autres enseignements qui se rapportent beaucoup plus directement à notre travail.

Nous attirons d'abord l'attention sur cette phrase : « il
« arrive quelquefois que, même le ganglion de la cuisse
« opposée à celle de l'inoculation donne des cultures
« fertiles; comme le sang reste stérile, même dans ces
« derniers cas, il est possible que le bacille modifié en
« coccus soit arrivé dans ce ganglion par la voie de la
« circulation générale et ait recouvré dans ce milieu sa
« végétabilité détruite dans le sang. »

N'avons-nous pas là une preuve certaine que le bacille du charbon se comporte comme les bacilles de la tuberculose, du rouget et de la pneumo-entérite : *Lorsqu'il est atténué, il se localise*, et cela non seulement dans un ganglion voisin de l'inoculation, mais bien dans un organe situé à distance, ou bien certainement il n'a pu arriver que par la circulation sanguine.

Il existe par conséquent une maladie chronique que l'on pourrait appeler l'adénie charbonneuse, qui est aussi différente du charbon ordinaire que l'adénite tuberculeuse est différente de la granulie.

Or, cette adénie charbonneuse relève de bacilles atténués. Ce fait cadre donc absolument avec ceux que nous avons exposés dans les chapitres précédents.

Nous trouvons en outre dans le mémoire de Phisalix une affirmation de la plus haute importance, non pas au point de vue spécial qui nous occupe en ce moment, mais à un point de vue beaucoup plus général qui nous montre combien il y a de rapports entre certaines maladies

microbiennes aussi différentes que le charbon et la tuberculose. Voici la phrase à laquelle nous faisons allusion :
« Le plus souvent, ils (les bacilles) deviennent inoffensifs
« et disparaissent. Cependant il arrive qu'après s'être
« fixés dans certains organes, ils y reprennent de la
« vigueur, se multiplient de nouveau et déterminent
« une infection secondaire. C'est la cause d'un grand
« nombre de morts tardives par le charbon » (*page 196*).

Nous avons là une réponse très catégorique à une objection que l'on pourrait faire à notre conception des lésions chroniques en général et spécialement dans la tuberculose.

Nous avons souvent songé que les sceptiques nous demanderaient comment nous pouvons soutenir que les tumeurs blanches sont produites par des microbes atténués, incapables de faire autre chose que des lésions chroniques, alors que précisément la clinique nous montre souvent des malades atteints de coxalgie ou d'autres tuberculoses locales succombant brusquement à une tuberculose aiguë, soit à la suite d'un traumatisme opératoire, soit sans aucune cause déterminante appréciable. Nous pensions bien que dans ces cas il fallait supposer une multiplication *in loco dolenti* de bacilles devenus virulents, mais c'était là une simple hypothèse. La remarque de Phisalix est donc précieuse pour nous puisqu'elle est une démonstration formelle d'une idée que nous ne pouvions baser sur aucune expérience.

CHAPITRE V

DU ROLE DE L'ATTÉNUATION DANS LA PATHOGÉNIE DES LÉSIONS STAPHYLOCOCCIENNES CHRONIQUES

Existe-t-il des lésions chroniques non suppurées dues au staphylococcus pyogenes ? Avant l'année 1890 nous aurions pu répondre à cette question que cela était possible et même probable, mais, depuis le mémoire de MM. Roux et Lannois (1), nous disons que cela est certain.

Nous ne pouvons pas analyser ici cet important travail dans lequel les auteurs démontrent qu'une adénie infectieuse qu'ils ont étudiée avait été engendrée par le développement du staphylococcus pyogenes aureus; nous renvoyons le lecteur à l'article original; il nous suffit de rappeler que le petit malade qui a fait le sujet du mémoire dont nous parlons avait des lésions ganglionnaires multiples, que la culture décela la présence du staphylocoque et que les auteurs reproduisirent expérimentalement une adénie infectieuse chez le lapin; nous insistons davantage sur cette observation si nous pouvons

(1) Roux et Lannois, *Adénie infectieuse*, *Rev. de méd.* 1890 p. 1011.

prouver d'une façon indiscutable, que le facteur atténuation était seul en cause, malheureusement ce côté de la question n'a pas pas été étudié et nous ne pouvons nous livrer qu'à des hypothèses; on admettra bien, avec nous, qu'il fallait une profonde modification dans la virulence du staphylocoque pour que celui-ci « détermine chez le lapin des lésions qui présentent la plus grande analogie avec celles de l'enfant lui-même, (*hypertrophie ganglionnaire*), nodules dans les reins, le foie, hémorrhagies multiples dans les viscères. » D'ailleurs c'est là une des conclusions du mémoire de MM. Roux et Lannois :

« C'est aux différences morphologiques et biologiques présentées dans notre cas par le staphylococcus pyogenes aureus que l'on peut très vraisemblablement attribuer les propriétés nouvelles grâce auxquelles il a produit des hypertrophies ganglionnaires simples au lieu d'aboutir à la formation de pus. »

L'observation de MM. Roux et Lannois n'est pas absolument unique dans son genre.

MM. Charrin et Gley ont signalé la présence du staphylocoque dans un ostéome du maxillaire inférieur trouvé chez un lapin; mais ces auteurs n'ont pas osé conclure que la lésion provenait du microbe.

Nous croyons que dans tous les cas analogues la modification subie par le microbe est une atténuation, et cette idée n'est pas une pure hypothèse qui ne repose sur aucun fait.

Au contraire, nous savons que l'atténuation transforme en agent pathogène chronique le staphylocoque

pyogène aussi bien que le bacille de la tuberculose, celui du rouget et celui du charbon.

Voici, en effet, comment s'exprime notre ami le Dr Courmont dans sa thèse (1) :

« On sait que les microbes atténués, lorsqu'ils peuvent encore produire des lésions, ont des localisations autres que celles des mêmes microbes virulents; le staphylocoque ne fait pas exception à cette règle générale. Introduit dans le système veineux du lapin adulte à un degré d'atténuation suffisant pour que les lésions rénales ou musculaires ne puissent se produire, le staphylocoque tue cet animal à longue échéance avec des arthrites suppurées multiples, lésions qui ne s'observent pas dans l'infection aiguë. »

Si donc un staphylocoque atténué engendre des arthrites suppurées chroniques, nous sommes bien en droit de supposer que c'est par un degré de plus dans l'atténuation qu'il faut expliquer les hypertrophies ganglionnaires chroniques observées par MM. Roux et Lannois, et nous pouvons conclure que *les lésions chroniques non suppurées dues au staphylocoque relèvent d'un état atténué du microbe*. Nous convenons que la démonstration n'est pas rigoureuse, c'est pourquoi nous ne nous attardons pas sur ce chapitre.

(1) Courmont, *Th. de Lyon*, 1891, p. 40.

CHAPITRE VI

DU RÔLE DE L'ATTÉNUATION DANS LA PATHOGÉNIE DES LÉSIONS STREPTOCOCCIENNES CHRONIQUES

Nous ne pouvons démontrer l'existence du stade pathogène chronique du streptocoque que grâce à une seule expérience de laboratoire ; mais celle-ci est assez rigoureuse pour entraîner la conviction, et nous ne saurions mieux faire que de rapporter *in extenso* la remarquable communication de M. Roger à l'Académie des sciences (26 octobre 1891) :

En inoculant à des lapins des cultures atténuées de streptocoque de l'érysipèle, j'ai vu se développer chez les animaux en expérience une maladie chronique qui, par bien des caractères, se rapproche de l'atrophie musculaire progressive telle qu'on l'observe chez l'homme.

Je me suis servi, pour mes recherches, d'un streptocoque qui provenait d'un érysipèle et possédait tout d'abord un haut pouvoir pathogène ; son inoculation tuait le lapin en deux ou trois jours. A partir du mois de juillet 1890 j'ai cultivé ce microbe dans du sérum de lapin, sans jamais le faire repasser par l'animal vivant. Pendant six mois la virulence ne se modifia pas ; mais à partir du 13 avril 1891 l'injection intra-veineuse de 0^{cc},25 à 1^{cc},5 de la culture dans le sérum, au lieu d'entraîner rapidement la mort, donna

naissance à une maladie chronique assez particulière que j'ai pu étudier sur 14 animaux.

A la suite de l'inoculation les lapins paraissent malades un jour ou deux, puis ils se rétablissent et restent en bon état pendant deux ou trois semaines. Au bout de ce temps on voit se produire un amaigrissement progressif des membres postérieurs, des régions fessières et des masses sacro-lombaires ; le poids des animaux tombe de 2,000 à 1,600, 1,500 et même 1,400 gr. ; mais ce qui donne un caractère particulier à cette maladie, c'est que la partie antérieure du corps est épargnée, les pattes de devant et la tête restent intactes ; aussi quand les lapins sont couchés et qu'on les regarde de face est-il possible de soupçonner la maladie dont ils sont atteints.

En même temps qu'ils s'atrophient, les muscles perdent leur énergie primitive, mais on n'observe pas de paralysie à proprement parler, l'animal peut marcher, seulement il le fait avec difficulté et maladresse ; quand il est allongé et qu'on rejette son train de derrière à droite ou à gauche il ne peut reprendre sa position primitive qu'après plusieurs oscillations latérales ; quand il est debout ou qu'il marche, le moindre choc lui fait perdre l'équilibre ; enfin quand on place les membres antérieurs sur un plan plus élevé que les membres postérieurs, l'animal ne parvient qu'à grand peine à soulever ceux-ci ; parfois il est incapable d'exécuter ce mouvement.

Jamais je n'ai rencontré l'état spasmodique des muscles, les phénomènes douloureux, les arthropathies ou les troubles urinaires que l'on a signalés dans quelques cas de paralysie expérimentale.

Aussi peut-on voir les animaux survivre assez longtemps. Actuellement j'en observe un qui a été inoculé le 24 juillet et qui depuis plus de deux mois présente de l'atrophie musculaire.

Généralement la mort survient plus vite, du quatrième au dix-neuvième jour après le début des accidents. A ce moment il n'y a plus de microbes dans l'organisme ; j'ai reconnu, en effet, que les streptocoques sont détruits au bout de huit à dix jours ils ont donc disparu quand se

développent les amyotrophies ce qui porte à admettre que celles-ci relèvent des produits solubles laissés par les agents figurés.

L'autopsie confirme les observations faites pendant la vie; les muscles des lombes et des membres postérieurs sont diminués de volume dans des proportions vraiment extraordinaires; c'est ainsi qu'en moyenne le triceps sural pèse trois à quatre grammes au lieu de huit grammes, le triceps crural de cinq à sept grammes au lieu de douze grammes, les fessiers de 3 gr. 5 à 4 gr. au lieu de 8. En même temps les muscles sont devenus pâles et la distinction entre les muscles rouges et les muscles blancs est à peine accusée.

A l'examen microscopique on constate que la plupart des faisceaux musculaires primitifs sont atrophiés, ils n'atteignent que la moitié ou le tiers de la largeur normale; les stries transversales sont peu nettes, par place elles ont complètement disparu et le faisceau se présente sous l'aspect d'une masse homogène, parcourue seulement par quelques striations longitudinales peu apparentes. Sur aucun point je n'ai trouvé de dégénérescence granuleuse, grasseuse ou vitreuse.

Une des lésions les plus marquées et les plus précoces consiste dans la prolifération des noyaux du sarcolemme, ceux-ci augmentent de nombre dans des proportions si considérables que par place les fibres musculaires en sont complètement recouvertes.

Ces résultats conduisent à rechercher si l'altération des muscles est primitive ou si elle dépend d'une lésion du système nerveux et particulièrement de la moelle.

A l'œil nu, la moelle semble saine, sur les coupes les cornes antérieures ne paraissent pas atrophiées, mais les cellules qu'elles renferment sont profondément altérées.

Au début les lésions sont disséminées irrégulièrement et sur quelques points au milieu des cellules dégénérées, on en retrouve d'absolument normales; à un stade plus avancé toutes les cellules sont atteintes au moins dans la région lombaire. Il se produit d'abord une tuméfaction du protoplasma qui devient moins opaque et au lieu de se colorer en rouge par le carmin, prend une teinte rose clair. Cette

altération n'occupe primitivement qu'une partie de la cellule. Autour du noyau on trouve une couche de protoplasma normal.

A un second degré, toute la cellule est envahie et uniformément rose; seul le noyau continue à se colorer en rouge.

Enfin à un stade plus avancé, il se forme des vacuoles dans la cellule qui finit par devenir incolore et transparente dans toute son étendue; on ne retrouve plus qu'une petite quantité de protoplasma teint légèrement en rose et accumulé autour du noyau. Celui-ci résiste longtemps, il peut même se diviser, car on voit quelques cellules altérées renfermer deux noyaux, mais à la fin il cesse de fixer les couleurs, s'atrophie et disparaît. A la place de la cellule on ne trouve plus qu'une masse incolore ou présentant encore quelques points légèrement rosés. Malgré les altérations profondes des grandes cellules de la moelle le système nerveux périphérique reste indemne; j'ai examiné les racines antérieures, le sciatique et plusieurs nerfs musculaires, presque tous les tubes étaient sains, on en trouvait bien quelques-uns dont la myéline était segmentée et qui présentaient un aspect moniliforme, mais sur les nerfs normaux on rencontre des tubes semblables. Cette intégrité du système nerveux périphérique peut tenir soit à l'évolution rapide de la maladie, soit à la persistance des noyaux cellulaires.

En résumé, les recherches expérimentales que j'ai rapportées et qui ont été poursuivies au laboratoire de M. le professeur Bouchard établissent qu'avec un virus déterminé on peut reproduire chez les animaux une myélite systématique, caractérisée au point de vue anatomique par une dégénérescence des cellules des cornes antérieures, au point de vue symptomatique par un ensemble de phénomènes comparables à l'atrophie musculaire progressive.

Peu de temps après la communication que nous venons d'exposer nous avons eu l'occasion d'observer un fait qui semble avoir quelque analogie avec ceux de Roger. Notre

maître et ami le Dr Aug. Pollosson s'occupait de cultures du streptocoque puerpéral dans le laboratoire du professeur L. Tripier, et soit à cause de la mauvaise qualité du bouillon, soit pour une autre raison que nous ne connaissons pas, il remarquait que ses cultures étaient fort peu virulentes pour le lapin. Il abandonna ses recherches au bout de quelques semaines, nous laissant ses animaux d'expérience dont quelques-uns avaient été inoculés. Nous avons trouvé un jour un lapin atteint d'une paralysie complète de l'une des pattes postérieures, et nous avons relevé sur le journal de laboratoire que cet animal avait reçu deux mois auparavant 1 cc. de culture de streptocoque peu virulent en injection intra-veineuse. Nous avons alors suivi ce lapin pendant plusieurs jours et nous constaté dès le lendemain un retour de certains mouvements; il y avait aussi une exagération des réflexes rotuliens, et il était très facile de produire une véritable trépidation épileptoïde par l'extension brusque des phalanges. Dans les jours qui suivirent, ces symptômes disparurent complètement, pour être remplacés par une contracture des adducteurs telle que le genou était fortement dévié en dedans. En même temps nous avons remarqué que les extrémités épiphysaires du fémur et du tibia au niveau du genou présentaient un gonflement osseux très particulier. Nous avons gardé l'animal pendant un mois environ, et pendant ce temps le genou se déformait de plus en plus, si bien que la rotule se luxa un beau jour en dedans. Après avoir présenté l'animal à la Société des sciences médicales de Lyon, nous l'avons sacrifié et nous avons constaté l'existence d'une ostéo-arthropathie d'une nature bien spéciale. Il n'y avait pas

comme dans d'autres ostéo-arthropathies que nous avons signalées (1) une modification complète de l'aspect des condyles par suite de la production d'exostoses et de stalactites osseuses, nous étions en présence d'un type tout différent. Au niveau de l'extrémité inférieure du fémur on pouvait voir que le condyle externe avait un volume et un aspect normal, alors que le condyle interne avait subi une hypertrophie telle qu'il avait presque un volume double de celui du côté opposé, mais sa forme était assez bien conservée; en somme, il semblait que l'on fût en présence d'une sorte de genu valgum par développement anormal du condyle interne.

Les examens histologiques n'étant pas encore terminés, nous ne pouvons pas en donner ici le résultat. Disons seulement que les coupes de la moelle ne nous ont pas présenté d'altération des cellules des cornes antérieures, mais nous avons trouvé d'autres lésions sur lesquelles nous reviendrons dans un autre travail.

Nous n'avons signalé notre cas que pour attirer l'attention des expérimentateurs sur une affection qu'il serait peut-être possible de reproduire, mais c'est uniquement en nous basant sur les observations de Roger que nous voulons tirer la conclusion de ce chapitre :

Le streptocoque présente un stade d'atténuation dans lequel il engendre des lésions chroniques.

(1) L. Dor, *Sur une ostéo-arthropathie, etc.* — *Lyon médical*, 1892.

CONCLUSIONS

Après avoir établi l'existence de stades successifs dans l'échelle de variabilité de la virulence des microbes et avoir ramené ces stades à 4 types principaux à savoir :

1° *Stade septogène*; 2° *stade pyogène*; 3° *stade pathogène chronique*; 4° *stade phylacogène*, nous avons cherché à réunir dans un travail d'ensemble les observations de lésions infectieuses relevant du troisième stade de virulence.

Il est vrai que dans l'étude des affections expérimentales chroniques que nous avons rapportées, il ne nous a pas été toujours possible de préciser d'une façon rigoureuse le stade de virulence des cultures inoculées. Mais nous avons toujours pu établir au moins que *les lésions infectieuses chroniques sont engendrées par des microbes atténués*; dans quelques cas nous avons pu ajouter : à des microbes atténués *insuffisamment pour être des vaccins* (Voir le chapitre II sur le rouget du porc) *et trop atténués pour être pyogènes* (Exp. de Roger).

C'est pour cette raison que nous avons considéré leur virulence comme étant *intermédiaire entre le stade phylacogène et le stade pyogène*.

Nous avons fait remarquer en passant qu'il fallait tenir grand compte de la résistance du sujet inoculé et que nos conclusions ne se rapportent pas à l'atténuation absolue des cultures, mais à ce que nous avons appelé l'*atténuation proportionnelle*. Il importe maintenant de continuer cette étude, en recherchant les conditions de la production expérimentale d'un grand nombre d'autres maladies chroniques.

Voici désormais comment nous nous comporterons en présence de toute lésion chronique localisée. Nous chercherons à isoler le microbe qui a produit la lésion. Nous inoculerons la culture dans le sang d'un animal. Si celui-ci succombe rapidement nous en concluons que le microbe a récupéré la virulence en une seule génération, et nous ferons de nouvelles inoculations en atténuant la culture par différents moyens. Lorsque nous aurons obtenu une culture qui ne tue pas l'animal en quelques semaines, au lieu de déclarer que le virus n'était pas pathogène, nous attendrons plusieurs mois et nous espérons voir apparaître ainsi des lésions localisées survenant à une longue échéance et qui pourront quelquefois revêtir le même aspect que les affections qui nous auront servi de point de départ.

Les expériences que nous avons fait connaître nous autorisent à penser que dans quelques cas l'attente sera récompensée. Nous nous réservons de faire connaître ailleurs trois ou quatre observations d'ostéite chronique que nous avons observées récemment sur des lapins inoculés avec des microbes atténués et que nous avions simplement laissés de côté plusieurs mois. Une de ces observations a déjà fait l'objet d'une note dans le *Lyon*

médical 1892; depuis nous avons produit une autre ostéoarthrite chronique et une ostéopériostite diaphysaire avec arthrite non suppurée. Mais ces expériences ne sont pas encore assez avancées pour que nous puissions les apporter à l'appui de notre thèse.

VU : LE DOYEN,

。 LORTET

Vu, bon à imprimer :

LE PRÉSIDENT DE THÈSE,

ARLOING.

Permis d'imprimer

LE RECTEUR,

EM. CHARLES.

Lyon, le 23 juin 1892.

TABLE

PRÉFACE.....	1
--------------	---

PREMIÈRE PARTIE

Considérations générales sur la virulence et ses degrés

CHAPITRE I

Des stades de la virulence.....	55
---------------------------------	----

CHAPITRE II

Subdivisions des lésions chroniques engendrées par les virus.....	55
--	----

DEUXIÈME PARTIE

Exposé des faits démontrant les relations de l'atténuation avec les formes chroniques de certaines maladies infectieuses

CHAPITRE I

Du rôle de l'atténuation dans la pathogénie des lésions tuberculeuses chroniques.....	55
--	----

CHAPITRE II

Du rôle de l'atténuation dans la pathogénie des lésions chroniques du rouget.....	55
--	----

CHAPITRE III

Du rôle de l'atténuation dans la pathogénie des lésions chroniques de la pneumo-entérite des porcs.....	73
--	----

CHAPITRE IV

Du rôle de l'atténuation dans la pathogénie des lésions charbonneuses chroniques.....	77
--	----

CHAPITRE V

Du rôle de l'atténuation dans la pathogénie des lésions staphylococciennes chroniques.....	83
---	----

CHAPITRE VI

Du rôle de l'atténuation dans la pathogénie des lésions streptococciennes chroniques.....	86
--	----

CONCLUSIONS.....	92
------------------	----
